

* NOTICES *

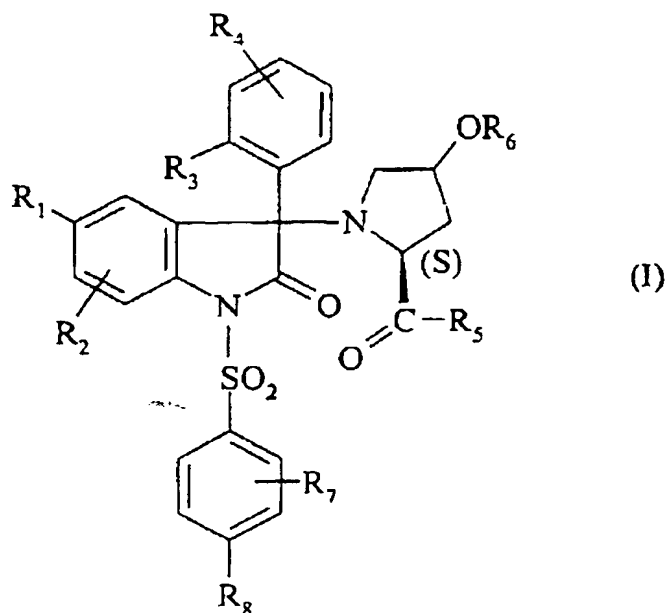
JPO and NCIP are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.*** shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1] Formula: [Formula 1]



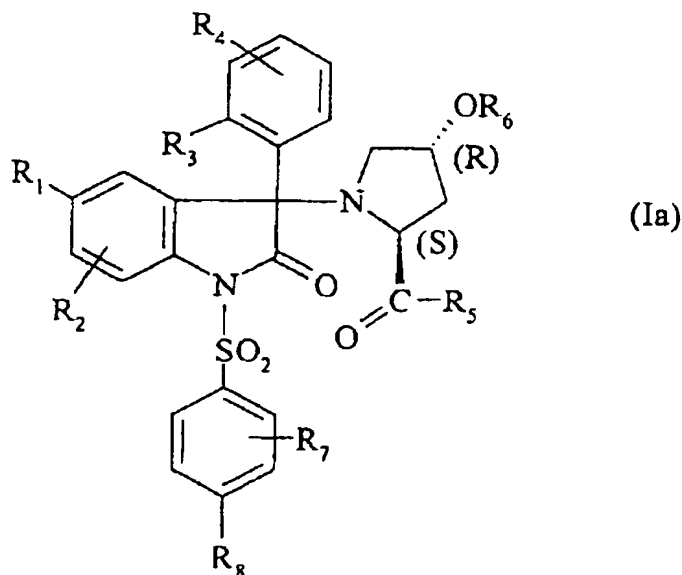
- R1 means a halogen atom; (C1-C4) alkyl; (C1-C4) alkoxy; trifluoromethyl radical; trifluoro methoxy group among [type];
- R2 -- hydrogen atom; -- halogen atom; (C1-C4) -- alkyl; (C1-C4) -- alkoxy; -- a trifluoromethyl radical -- meaning --;
- Or R2 is in the 6th place of an Indore-2-ON ring, and R1 and R2 become together, and they mean a bivalence trimethylene radical;
- R3 -- halogen atom; -- hydroxy; (C1-C2) -- alkyl; (C1-C2) -- alkoxy; -- a trifluoro methoxy group -- meaning --;
- R4 -- hydrogen atom; -- halogen atom; (C1-C2) -- alkyl; (C1-C2) -- ARUKOKISHI -- meaning --;
- Or R4 is in the 3rd place of phenyl, and R3 and R4 become together, and they mean a methylene dioxy radical;
- R5 -- ethylamino radical; -- dimethylamino radical; -- azetidine-1-IRU radical; (C1-C2) -- ARUKOKISHI -- meaning --;
- R6 -- hydrogen atom; (C1-C4) -- alkyl; -- radical-(CH₂)_n-CO-R₉; radical-CO-(CH₂)_n-NR ten R11 -- meaning --;
- R7 means ARUKOKISHI (C1-C4).;
- R8 means ARUKOKISHI (C1-C4).;
- R9 -- hydroxy; (C1-C4) -- alkoxy; -- radical-NR 12R13 -- meaning --;
- R10 and R11 mean respectively independently alkyl (C1-C4).;
- Or R10 and R11 become together with the nitrogen atom which they have combined, and constitute the heterocycle type machine chosen from azetidine-1-IRU, pyrrolidine-1-IRU, PIPERIDA-1-IRU, piperazine-1-IRU, morpholine-4-IRU, or thio morpholine-4-IRU.;
- R12 means hydrogen or (C1-C4) alkyl.;

- R13 — alkyl (C1-C4); -C(CH3)2CH2 OH-radical; -- two -C (CH3) (CH2OH); three -C (CH2OH) -- meaning -- ;
- Or R12 and R13 become together with the nitrogen atom which they have combined, and constitute the heterocycle type machine chosen from azetidine-1-IRU, pyrrolidine-1-IRU, PIPERIDA-1-IRU, piperazine-1-IRU, morpholine-4-IRU, or thio morpholine-4-IRU.;
- n is] which is 1 or 2.

A possible salt with *****, its solvate and/or a hydrate and an inorganic acid, or an organic acid.

[Claim 2] The compound according to claim 1 of the gestalt of a pure isomer optically.

[Claim 3] Formula: [Formula 2]



The compound by claim 2 of [the carbon atom which has a substituent OR 6 is (R) arrangement among a formula, and the carbon atom of the 3rd place of Indore-2-ON is either (R) arrangement or (S) arrangement].

[Claim 4] The compound by claim 3 which is the gestalt of a levorotatory isomer.

[Claim 5] The inside of a formula, - R1 means a chlorine atom, a methyl group, or a trifluoro methoxy group.;

- R2 means a hydrogen atom, or it is in the 6th place of Indore-2-ON, and a chlorine atom, a methyl group, a methoxy group, or a trifluoromethyl radical is meant.;

- R3 means a chlorine atom, a fluorine atom, a methoxy group, or an ethoxy radical.;

- R4 means a hydrogen atom, or it is in 3 of phenyl, or the 4th place, and a fluorine atom or a methoxy group is meant.;

- Or R4 is in the 3rd place of phenyl, becomes together with R3, and means a methylene dioxy radical.;

- R5 means a dimethylamino radical or a methoxy group.;

- R6 -- hydrogen atom; -- methyl group; -- ethyl group; -- tert-butyloxy carbonylmethyl radical; -- carboxymethyl radical; -- [[2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)-1-methylethyl] amino] carbonylmethyl radical; (1-piperazinyl) -- carbonylmethyl radical; (4-mol HORINIRU) -- carbonylmethyl radical; -- a 3-(4-mol HORINIRU) propanoyl radical -- meaning --;

- R7 is in the 2nd place of phenyl, and means a methoxy group.;

- R8 means a methoxy group.;

The salt with the compound by claim 4, an inorganic acid, or an organic acid and its solvate, and/or the hydrate of a formula (Ia).

[Claim 6] - (2S, 4R) The -1-[5-chloro-1-[(2, 4-dimethoxy phenyl) sulfonyl]-3-(2-methoxyphenyl)-2-oxo--2 and 3-dihydro-1H-Indore-3-IRU]-4-hydroxy-N and N-dimethyl-2-pyrrolidine carboxamide, levorotatory isomer;

- (2S, 4R) The -1-[5-chloro-1-[(2, 4-dimethoxy phenyl) sulfonyl]-3-(2-methoxyphenyl)-2-oxo--2 and 3-dihydro-1H-Indore-3-IRU]-4-methoxy-N and N-dimethyl-2-pyrrolidine carboxamide, levorotatory isomer;

- (2S, 4R) The -1-[5-chloro-3-(2-chlorophenyl)-1-[(2, 4-dimethoxy phenyl) sulfonyl]-2-oxo--2 and 3-dihydro-1H-Indore-3-IRU]-4-hydroxy-N and N-dimethyl-2-pyrrolidine carboxamide, levorotatory isomer;

- (2S, 4R) The -1-[5-chloro-3-(2-chlorophenyl)-1-[(2, 4-dimethoxy phenyl) sulfonyl]-6-methoxy-2-oxo--2 and 3-dihydro-1H-Indore-3-IRU]-4-methoxy-N and N-dimethyl-2-pyrrolidine carboxamide, levorotatory isomer;

- (2S, 4R) The -1-[5-chloro-1-[(3, 4-dimethoxy phenyl) sulfonyl]-3-(2-methoxyphenyl)-2-oxo--2 and 3-

dihydro-1H-Indore-3-IRU]-4-hydroxy-N and N-dimethyl-2-pyrrolidine carboxamide, levorotatory isomer;
- (2S, 4R) -1-[5-chloro-3-(2-methoxyphenyl)-1-[(3, 4-dimethoxy phenyl) sulfonyl]-2-oxo--2 and 3-dihydro-1H-Indore-3-IRU]-4-hydroxy-2-pyrrolidine carboxylic-acid methyl, levorotatory isomer;
- (2S, 4R) The -1-[5-methyl-1-[(2, 4-dimethoxy phenyl) sulfonyl]-3-(2-methoxyphenyl)-2-oxo--2 and 3-dihydro-1H-Indore-3-IRU]-4-hydroxy-N and N-dimethyl-2-pyrrolidine carboxamide, levorotatory isomer;
- (2S, 4R) The -1-[5-chloro-1-[(2, 4-dimethoxy phenyl) sulfonyl]-3-(2-methoxyphenyl)-2-oxo--2 and 3-dihydro-1H-Indore-3-IRU]-2-(azetidine-1-yl-carbonyl)-4-hydroxy pyrrolidine carboxamide, levorotatory isomer;
- (2S, 4R) The -1-[5-trifluoro methoxy-1-[(2, 4-dimethoxy phenyl) sulfonyl]-3-(2-methoxyphenyl)-2-oxo--2 and 3-dihydro-1H-Indore-3-IRU]-4-hydroxy-N and N-dimethyl-2-pyrrolidine carboxamide, levorotatory isomer;
- (2S, 4R) The -1-[5-chloro-1-[(2, 4-dimethoxy phenyl) sulfonyl]-3-(2-methoxyphenyl)-6-methyl-2-oxo--2 and 3-dihydro-1H-Indore-3-IRU]-4-hydroxy-N and N-dimethyl-2-pyrrolidine carboxamide, levorotatory isomer;

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号
特表2003-523351
(P2003-523351A)

(43) 公表日 平成15年8月5日 (2003.8.5)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード (参考)
C 0 7 D 403/04		C 0 7 D 403/04	4 C 0 6 3
A 6 1 K 31/404		A 6 1 K 31/404	4 C 0 8 6
31/496		31/496	
31/5377		31/5377	
A 6 1 P 1/18		A 6 1 P 1/18	

審査請求 有 予備審査請求 有 (全116頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2001-560989 (P2001-560989)
(86) (22) 出願日 平成13年1月24日 (2001.1.24)
(85) 翻訳文提出日 平成14年7月22日 (2002.7.22)
(86) 国際出願番号 P C T / F R 0 1 / 0 0 2 2 6
(87) 国際公開番号 W O 0 1 / 0 5 5 1 3 0
(87) 国際公開日 平成13年8月2日 (2001.8.2)
(31) 優先権主張番号 0 0 / 0 0 9 5 7
(32) 優先日 平成12年1月25日 (2000.1.25)
(33) 優先権主張国 フランス (F R)

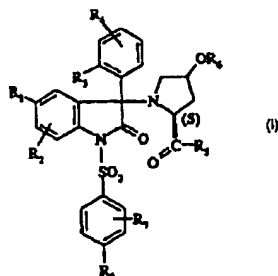
(71) 出願人 サノフィー-サンテラボ
SANOFI-SYNTHELABO
フランス75013パリ、アヴェニュー・ドゥ・フ
ランス 174番
(72) 発明者 ロー, リチャード
フランス, エフ-34570 ヴァルハウク、
シェミン デ ロッシノル、420
(72) 発明者 セラディールール ガル, クラウディヌ
フランス, エフ-31750 エスカルケン、
アヴェニュー デ トロパドア、45
(74) 代理人 弁理士 野河 信太郎

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン誘導体、それらの製造法およびそれらを含む医薬組成物

(57) 【要約】
本発明は、式：

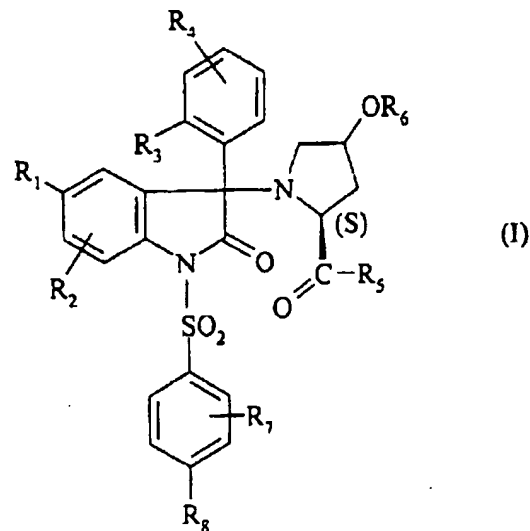
* 【化1】



【特許請求の範囲】

【請求項1】 式：

【化1】



【式中、

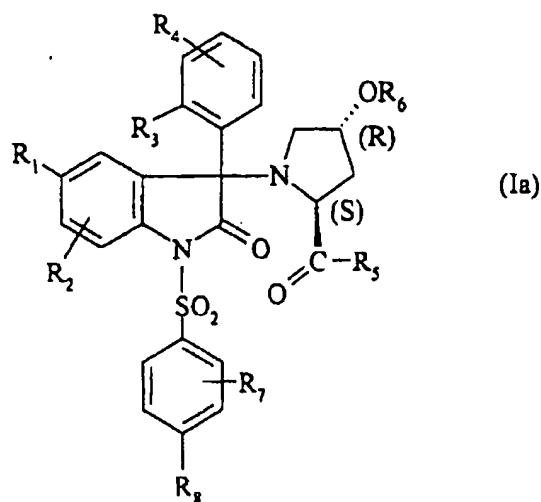
- R₁はハロゲン原子；(C₁~C₄) アルキル；(C₁~C₄) アルコキシ；トリフルオロメチル基；トリフルオロメトキシ基を意味し；
- R₂は水素原子；ハロゲン原子；(C₁~C₄) アルキル；(C₁~C₄) アルコキシ；トリフルオロメチル基を意味し；
- またはR₂はインドール-2-オン環の6位にあり、かつR₁およびR₂は一緒になって二価トリメチレン基を意味し；
- R₃はハロゲン原子；ヒドロキシ；(C₁~C₂) アルキル；(C₁~C₂) アルコキシ；トリフルオロメトキシ基を意味し；
- R₄は水素原子；ハロゲン原子；(C₁~C₂) アルキル；(C₁~C₂) アルコキシを意味し；
- またはR₄はフェニルの3位にあり、かつR₃およびR₄は一緒になってメチレンジオキシ基を意味し；
- R₅はエチルアミノ基；ジメチルアミノ基；アゼチジン-1-イル基；(C₁~C₂) アルコキシを意味し；

- R_6 は水素原子； $(C_1 \sim C_4)$ アルキル；基- $(CH_2)_n-CO-R_9$ ；基- $CO-(CH_2)_n-NR_{10}R_{11}$ を意味し；
 - R_7 は $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシを意味し；
 - R_8 は $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシを意味し；
 - R_9 はヒドロキシ； $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ；基- $NR_{12}R_{13}$ を意味し；
 - R_{10} および R_{11} は各々独立して $(C_1 \sim C_4)$ アルキルを意味し；
 - または R_{10} および R_{11} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、アゼチジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、ピペリダー-1-イル、ピペラジン-1-イル、モルホリン-4-イルもしくはチオモルホリン-4-イルから選択されるヘテロ環式基を構成し；
 - R_{12} は水素もしくは $(C_1 \sim C_4)$ アルキルを意味し；
 - R_{13} は $(C_1 \sim C_4)$ アルキル； $-C(CH_3)_2CH_2OH$ 基； $-C(CH_3)(CH_2OH)_2$ 基； $-C(CH_2OH)_3$ 基を意味し；
 - または R_{12} および R_{13} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、アゼチジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、ピペリダー-1-イル、ピペラジン-1-イル、モルホリン-4-イルもしくはチオモルホリン-4-イルから選択されるヘテロ環式基を構成し；
 - n は1または2である]
- の化合物、その溶媒和物および／または水和物ならびに無機酸もしくは有機酸との可能な塩。

【請求項2】 光学的に純粋な異性体の形態の請求項1による化合物。

【請求項3】 式：

【化2】



[式中、置換基OR₆を有する炭素原子が(R)配置であり、インドール-2-オンの3位の炭素原子が(R)配置または(S)配置のいずれかである]の請求項2による化合物。

【請求項4】 左旋性異性体の形態である請求項3による化合物。

【請求項5】 式中、

- R₁が塩素原子、メチル基またはトリフルオロメトキシ基を意味し；
- R₂が水素原子を意味するか、またはインドール-2-オンの6位にあり、塩素原子、メチル基、メトキシ基もしくはトリフルオロメチル基を意味し；
- R₃が塩素原子、フッ素原子、メトキシ基またはエトキシ基を意味し；
- R₄が水素原子を意味するか、またはフェニルの3もしくは4位にあり、フッ素原子もしくはメトキシ基を意味し；
- またはR₄がフェニルの3位にあり、R₃と一緒に、メチレンジオキシ基を意味し；
- R₅がジメチルアミノ基またはメトキシ基を意味し；
- R₆が水素原子；メチル基；エチル基；tert-ブチルオキシカルボニルメチル基；カルボキシメチル基；[[2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)-1-メチルエチル]アミノ]カルボニルメチル基；(1-ピペラジニル)カルボニルメチル基；(4-モルホリニル)カルボニルメチル基；3-(4-モル

ホリニル) プロパノイル基を意味し;

— R_7 がフェニルの2位にあり、メトキシ基を意味し;

— R_8 がメトキシ基を意味する;

式(Ia)の請求項4による化合物、無機酸または有機酸との塩、ならびにその溶媒和物および/または水和物。

【請求項6】 — (2S, 4R) - 1 - [5-クロロ-1 - [(2, 4-ジメトキシフェニル) スルホニル] - 3 - (2-メトキシフェニル) - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-2-ピロリジンカルボキサミド、左旋性異性体;

— (2S, 4R) - 1 - [5-クロロ-1 - [(2, 4-ジメトキシフェニル) スルホニル] - 3 - (2-メトキシフェニル) - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] - 4-メトキシ-N, N-ジメチル-2-ピロリジンカルボキサミド、左旋性異性体;

— (2S, 4R) - 1 - [5-クロロ-3 - (2-クロロフェニル) - 1 - [(2, 4-ジメトキシフェニル) スルホニル] - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-2-ピロリジンカルボキサミド、左旋性異性体;

— (2S, 4R) - 1 - [5-クロロ-3 - (2-クロロフェニル) - 1 - [(2, 4-ジメトキシフェニル) スルホニル] - 6-メトキシ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] - 4-メトキシ-N, N-ジメチル-2-ピロリジンカルボキサミド、左旋性異性体;

— (2S, 4R) - 1 - [5-クロロ-1 - [(3, 4-ジメトキシフェニル) スルホニル] - 3 - (2-メトキシフェニル) - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-2-ピロリジンカルボキサミド、左旋性異性体;

— (2S, 4R) - 1 - [5-クロロ-3 - (2-メトキシフェニル) - 1 - [(3, 4-ジメトキシフェニル) スルホニル] - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] - 4-ヒドロキシ-2-ピロリジンカルボン酸メチル、左旋性異性体;

- (2 S, 4 R) - 1 - [5 - メチル - 1 - [(2, 4 - ジメトキシフェニル) スルホニル] - 3 - (2 - メトキシフェニル) - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 3 - イル] - 4 - ヒドロキシ - N, N - ジメチル - 2 - ピロリジンカルボキサミド、左旋性異性体；
- (2 S, 4 R) - 1 - [5 - クロロ - 1 - [(2, 4 - ジメトキシフェニル) スルホニル] - 3 - (2 - メトキシフェニル) - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 3 - イル] - 2 - (アゼチジン - 1 - イルカルボニル) - 4 - ヒドロキシピロリジンカルボキサミド、左旋性異性体；
- (2 S, 4 R) - 1 - [5 - トリフルオロメトキシ - 1 - [(2, 4 - ジメトキシフェニル) スルホニル] - 3 - (2 - メトキシフェニル) - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 3 - イル] - 4 - ヒドロキシ - N, N - ジメチル - 2 - ピロリジンカルボキサミド、左旋性異性体；
- (2 S, 4 R) - 1 - [5 - クロロ - 1 - [(2, 4 - ジメトキシフェニル) スルホニル] - 3 - (2 - メトキシフェニル) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 3 - イル] - 4 - ヒドロキシ - N, N - ジメチル - 2 - ピロリジンカルボキサミド、左旋性異性体；
- (2 S, 4 R) - 1 - [3 - (2 - クロロフェニル) - 1 - [(2, 4 - ジメトキシフェニル) スルホニル] - 5, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 3 - イル] - 4 - ヒドロキシ - N, N - ジメチル - 2 - ピロリジンカルボキサミド、左旋性異性体；
- (2 S, 4 R) - 1 - [5 - クロロ - 1 - [(2, 4 - ジメトキシフェニル) スルホニル] - 3 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 3 - イル] - 4 - メトキシ - N, N - ジメチル - 2 - ピロリジンカルボキサミド、左旋性異性体；
- (2 S, 4 R) - 1 - [5 - クロロ - 1 - [(2, 4 - ジメトキシフェニル) スルホニル] - 3 - (2 - メトキシフェニル) - 6 - トリフルオロメチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 3 - イル] - 4 - メトキシ - N, N - ジメチル - 2 - ピロリジンカルボキサミド、左旋性異性体；
- (2 S, 4 R) - 1 - [6 - クロロ - 1 - [(2, 4 - ジメトキシフェニル

-) スルホニル] - 3 - (2-メトキシフェニル) - 5-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] - 4-メトキシ-N, N-ジメチル-2-ピロリジンカルボキサミド、左旋性異性体；
- (2S, 4R) - 1 - [5-クロロ-1 - [(2, 4-ジメトキシフェニル) スルホニル] - 3 - (2-メトキシフェニル) - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] - 4-エトキシ-N, N-ジメチル-2-ピロリジンカルボキサミド、左旋性異性体；
- (2S, 4R) - 1 - [5-クロロ-1 - [(2, 4-ジメトキシフェニル) スルホニル] - 3 - (2, 3-ジメトキシフェニル) - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-2-ピロリジンカルボキサミド、左旋性異性体；
- (2S, 4R) - 1 - [5, 6-ジクロロ-3 - (2-クロロフェニル) - 1 - [(2, 4-ジメトキシフェニル) スルホニル] - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-2-ピロリジンカルボキサミド、左旋性異性体；
- (2S, 4R) - 1 - [5-クロロ-1 - [(2, 4-ジメトキシフェニル) スルホニル] - 3 - (2-メトキシフェニル) - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] - 4-メトキシ-2-ピロリジンカルボン酸メチル、左旋性異性体；
- (2S, 4R) - 1 - [5-クロロ-1 - [(2, 4-ジメトキシフェニル) スルホニル] - 3 - (2-メトキシフェニル) - 6-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] - 4-メトキシ-2-ピロリジンカルボン酸メチル、左旋性異性体；
- (2S, 4R) - 1 - [5-クロロ-1 - [(2, 4-ジメトキシフェニル) スルホニル] - 3 - (2-エトキシフェニル) - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-2-ピロリジンカルボキサミド、左旋性異性体；
- (2S, 4R) - 1 - [5-クロロ-1 - [(2, 4-ジメトキシフェニル) スルホニル] - 3 - (2, 3-ジフルオロフェニル) - 2-オキソ-2, 3-

ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル
-2-ピロリジンカルボキサミド、左旋性異性体；

- (2S, 4R) - 1 - [5-クロロ-1-[(2, 4-ジメトキシフェニル)
スルホニル]-3-(2, 4-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-2, 3-
ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル
-2-ピロリジンカルボキサミド、左旋性異性体；

- (2S, 4R) - 1 - [5-クロロ-1-[(2, 4-ジメトキシフェニル)
スルホニル]-3-(1, 3-ベンゾジオキサール-4-イル)-2-オキソ
-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-4-ヒドロキシ-N, N
-ジメチル-2-ピロリジンカルボキサミド、左旋性異性体；

- (2S, 4R) - 1 - [5, 6-ジクロロ-1-[(2, 4-ジメトキシフ
ェニル)スルホニル]-3-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2, 3-
ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル
-2-ピロリジンカルボキサミド、左旋性異性体；

- 2-[[(3R, 5S) - 1 - [5-クロロ-1-[(2, 4-ジメトキシ
フェニル)スルホニル]-3-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2, 3
-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-5-[(ジメチルアミノ)カルボ
ニル]-3-ピロリジニル]オキシ]酢酸tert-ブチル、左旋性異性体；

- 2-[[(3R, 5S) - 1 - [5-クロロ-1-[(2, 4-ジメトキシ
フェニル)スルホニル]-3-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2, 3
-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-5-[(ジメチルアミノ)カルボ
ニル]-3-ピロリジニル]オキシ]酢酸、左旋性異性体；

- (2S, 4R) - 1 - [5-クロロ-1-[(2, 4-ジメトキシフェニル)
スルホニル]-3-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2, 3-ジヒド
ロ-1H-インドール-3-イル]-4-[2-[[2-ヒドロキシ-1-(ヒ
ドロキシメチル)-1-メチルエチル]アミノ]-2-オキソエトキシ]-N,
N-ジメチル-2-ピロリジンカルボキサミド、左旋性異性体；

- (2S, 4R) - 1 - [5-クロロ-1-[(2, 4-ジメトキシフェニル)
スルホニル]-3-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2, 3-ジヒド

ロー1H-インドール-3-イル]-N, N-ジメチル-4-[2-オキソ-2-(1-ピペラジニル)エトキシ]-2-ピロリジンカルボキサミド、左旋性異性体；

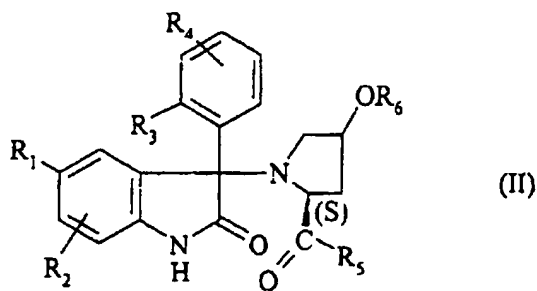
-(2S, 4R)-1-[[(2, 4-ジメトキシフェニル) スルホニル]-3-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-N, N-ジメチル-4-[2-オキソ-2-(4-モルホリニル)エトキシ]-2-ピロリジンカルボキサミド、左旋性異性体；

-3-(4-モルホリニル)プロパン酸(3R, 5S)-1-[5-クロロ-1-[(2, 4-ジメトキシフェニル)スルホニル]-3-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-3-ピロリジニル、左旋性異性体；

および無機酸または有機酸との可能な塩、ならびにその溶媒和物および/または水和物から選択される請求項5による化合物。

【請求項7】 式：

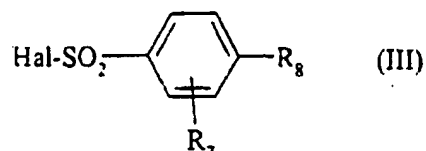
【化3】



[式中、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅およびR₆は請求項1において式(I)の化合物について定義したとおりである]

の化合物を、塩基存在下に、式：

【化4】



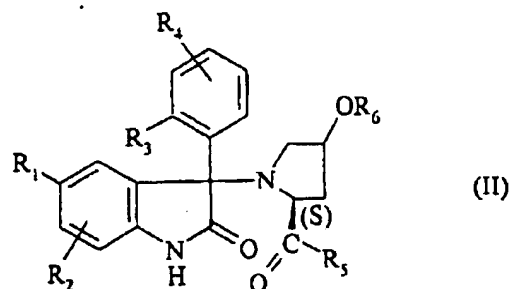
[式中、 R_7 および R_8 は請求項1において式(I)の化合物について定義したとおりであり、Halはハロゲン原子を意味する]

のハロゲン化物と反応させることを特徴とする

請求項1による式(I)の化合物、無機酸または有機酸との可能な塩ならびにその溶媒和物および／または水和物の製造法。

【請求項8】 光学的に純粋な異性体の形態またはジアステレオ異性体の混合物の形態の、式：

【化5】



[式中、

- R_1 はハロゲン原子； $(C_1 \sim C_4)$ アルキル； $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ；トリフルオロメチル基；トリフルオロメトキシ基を意味し；
- R_2 は水素原子；ハロゲン原子； $(C_1 \sim C_4)$ アルキル； $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ；トリフルオロメチル基を意味し；
- または R_2 はインドール-2-オン環の6位にあり、かつ R_1 および R_2 は一緒になって二価トリメチレン基を意味し；
- R_3 はハロゲン原子；ヒドロキシ； $(C_1 \sim C_4)$ アルキル； $(C_1 \sim C_2)$ アルコキシ；トリフルオロメトキシ基を意味し；
- R_4 は水素原子；ハロゲン原子； $(C_1 \sim C_2)$ アルキル； $(C_1 \sim C_2)$ アルコ

キシを意味し；

－ または R_4 はフェニルの3位にあり、かつ R_3 および R_4 は一緒になってメチレンジオキシ基を意味し；

－ R_5 はエチルアミノ基；ジメチルアミノ基；アゼチジン-1-イル基；($C_1 \sim C_2$) アルコキシを意味し；

－ R_6 は水素原子；($C_1 \sim C_4$) アルキル；基- $(CH_2)_n-CO-R_9$ ；基- $CO-(CH_2)_n-NR_{10}R_{11}$ を意味し；

－ R_9 はヒドロキシ；($C_1 \sim C_4$) アルコキシ；基- $NR_{12}R_{13}$ を意味し；

－ R_{10} および R_{11} は各々独立して($C_1 \sim C_4$) アルキルを意味し；

－ または R_{10} および R_{11} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、アゼチジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、ピペリダー-1-イル、ピペラジン-1-イル、モルホリン-4-イルもしくはチオモルホリン-4-イルから選択されるヘテロ環式基を構成し；

－ R_{12} は水素または($C_1 \sim C_4$) アルキルを意味し；

－ R_{13} は($C_1 \sim C_4$) アルキル；- $C(CH_3)_2CH_2OH$ 基；- $C(CH_3)(CH_2OH)_2$ 基；- $C(CH_2OH)_3$ 基を意味し；

－ または R_{12} および R_{13} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、アゼチジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、ピペリダー-1-イル、ピペラジン-1-イル、モルホリン-4-イルもしくはチオモルホリン-4-イルから選択されるヘテロ環式基を構成し；

－ n は1または2である]

の化合物および無機酸または有機酸との塩。

【請求項9】 有効成分として、請求項1～6のいずれかによる化合物、無機酸または有機酸との医薬的に許容される塩、ならびに医薬的に許容される溶媒和物および/または水和物からなる医薬組成物。

【請求項10】 アルギニン-バソプレシンおよび/もしくはその V_{1b} 受容体、またはその V_{1b} 受容体およびその V_{1a} 受容体の両方が関与する症状の治療を意図した医薬品の製造のための請求項1～6のいずれかによる化合物、無機酸または有機酸との医薬的に許容される塩ならびに医薬的に許容される溶媒和物およ

び／または水和物の使用。

【請求項11】 請求項1～6のいずれかによる化合物からなることを特徴とする医薬品。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、新規1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン誘導体、それらの製造法およびそれらを含む医薬組成物に関する。

本発明による化合物は、アルギニン-バソプレシン (AVP) のV_{1b}受容体またはV_{1b}およびV_{1a}受容体の両方に対する親和性および選択性を有する。

AVPは、その抗利尿効果および動脈圧の調節効果で知られたホルモンである。それは、幾つかの種類の受容体：V₁ (V_{1a}、V_{1b})、V₂を刺激する。これら受容体は、特に肝臓、血管（冠状、腎および大脳）、血小板、腎臓、子宮、副腎、膵臓、中枢神経系および下垂体に存在する。したがって、AVPは心臓血管性、肝性、膵臓性、抗利尿および血小板凝集の効果を発揮し、中枢および末梢神経系ならびに子宮球体 (uterine sphere) に効果を及ぼす。

【0002】

種々の受容体の存在は、S. Jard ら「Vasopressin and oxytocin receptors: a n overview, in Progress in Endocrinology」H. Imura およびK. Shizurne 編集, *Experta Medica*, アムステルダム, 1988, 1183-1188ならびに以下の文献：J. Lab. Clin. Med., 1989, 114,(6), 617-632および*Pharmacol. Rev.*, 1991, 43(1), 73-108に記述されている。

【0003】

より詳細には、AVP V_{1a}受容体は、多数の末梢器官および脳に存在する。それらはラットやヒトでクローン化され、それらは、AVPの公知な効果：血小板凝集；子宮収縮；血管収縮；アルドステロン、コルチゾール、CRF（副腎皮質刺激ホルモン放出因子）および副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）の分泌；肝グリコーゲン分解、細胞増殖およびAVPの主な中枢効果（低体温、記憶等）を調節する。

【0004】

V_{1b}受容体は、ヒトを含むさまざまな動物（ラット、ブタ、ウシ、羊等）の腺下垂体ではじめに同定され (S. Jard ら., *Mol. Pharmacol.*, 1986, 30, 171-177; Y. Arsenijevic ら., *J. Endocrinol.*, 1994, 141, 383-391; J. Schwartz

ら., *Endocrinology*, 1991, 129(2), 1107-1109; Y. De Keyser ら., *FEBS Letters*, 1994, 356, 215-220) ; それらはA V Pによる副腎皮質刺激ホルモンの放出を刺激し、A C T Hの放出に対しC R Fの効果を高める (G.E. Gillies ら., *Nature*, 1982, 299, 355) 。視床下部では、V_{1b}受容体はまた、C R Fの放出を直接誘導し (*Neuroendocrinology*, 1994, 60, 503-508) 、これらのさまざまな点においてストレス状況に関与する。

【0005】

これらV_{1b}受容体は、ラット、ヒトおよびマウスでクローン化し (Y. De Keyser, *FEBS Letters*, 1994, 356, 215-220; T. Sugimoto ら., *J. Biol. Chem.* 1994, 269(43), 27088-27092; M. Saito ら., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1995, 212(3), 751-757; S.J. Lolait ら., *Neurobiology*, 1996, 92, 6783-6787; M.A. Ventura ら., *Journal of Molecular Endocrinology*, 1999, 22, 251-260) 、様々な研究 (イン シトゥーハイブリッド形成法、P C R [ポリメラーゼ連鎖反応] 等) により、これら受容体が、種々の中枢組織 (脳、視床下部および腺下垂体、特に) および末梢組織 (腎臓、膵臓、副腎、心臓、肺、腸、胃、肝臓、腸間膜、膀胱、胸腺、脾臓、子宮、網膜、甲状腺等) ならびにいくつかの腫瘍 (下垂体、肺等) において偏在して存在することが明らかにされ、これら受容体の広範囲な生物学的および/または病理学的役割ならびに様々な病気への関与の可能性を示唆している。

【0006】

例えば、ラットで、A V PがV_{1b}受容体を介して、インスリンおよびグルカゴンの分泌を刺激することにより、膵臓内分泌を調節すること (B. Lee ら., *Am. J. Physiol.* 269 (Endocrinol. Metab. 32): E1095-E1100, 1995) またはA V Pの局所的産生の部位である髄-副腎におけるカテコールアミンの生産を調節すること (E. Grazzini ら., *Endocrinology*, 1996, 137(a), 3906-3914) が研究された。したがって、後者の組織において、A V Pは、A V Pを分泌し、それによりカテコールアミン [高血圧の原因であり、アンギオテンシン I I 受容体拮抗体および変換酵素阻害剤に抵抗性である] の持続的産生をもたらす、ある種の副腎髄質褐色細胞種において、これらの受容体を介して非常に重要な役割を有すると

考えられている。副腎皮質にはまた、糖質コルチコイドおよび電解質コルチコイド（アルドステロンおよびコルチゾール）の産生に関与する V_{1a} 受容体が豊富である。これらの受容体を介して、A V P（循環し、または局所的に合成される）は、アンギオテンシン I I の産生に匹敵する効力を有するアルドステロンの産生を引き起こす（G. Guillon ら., *Endocrinology*, 1995, 136(3), 1285-1295）。コルチゾールは、ストレスホルモンである A C T H の産生の強力な調節剤である。

【0007】

最近の研究により、また、副腎上体は、骨髄細胞で運搬される V_{1b} および／または V_{1a} 受容体の活性化を介して C R F および／または A C T H の直接放出が可能であることが示された（G. Mazzocchi ら., *Peptides*, 1997, 18(2), 191-195；E. Grazzini ら., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999, 84(6), 2195-2203）。

【0008】

V_{1b} 受容体はまた、ある下垂体腫瘍、ある気管支癌腫（S C L C [小細胞肺癌]）、ある場合にはクッシング症候群を含む、腺癌性、副腎および甲状腺癌腫のような A C T H 分泌腫瘍の標識と考えられている（J. Bertherat ら., *Eur. J. Endocrinol.*, 1996, 135, 173; G.A. Wittert ら., *Lancet*, 1990, 335, 991-994; G. Dickstein ら., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1996, 81(8), 2934-2941）。 V_{1a} 受容体に関しては、それらは小細胞肺癌（S C L C）のより特定の標識である（P.J. Woll ら., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1989, 164(1), 66-73）。したがって、本発明の化合物は、明白な診断手段であり、初期の段階においてさえ（放射性ラベリング；S P E C T [単一光子放射形コンピュータ断層撮影法]；P E T スキャン [ポジトロン放射形断層撮影スキャナー]）、これら腫瘍の増殖および検出において新規な治療方法を提供するものである。

【0009】

胃および腸において V_{1b} 受容体メッセンジャーが豊富に存在することは、コレシストキニン、ガストリンまたはセクレチンのような胃腸ホルモンの放出に対して、この受容体を介して A V P が関与していることを示唆している（T. Sugimoto

から、[Neurohypophysis: Recent Progress of Vasopressin and Oxytocin Research] 中 [Molecular cloning and functional expression of V1b receptors gene] ; T. Saito, K. Kurokawa および S. Yoshida 編集, Elsevier Science, 1995, 409-413)。

【0010】

1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン誘導体はアルギニン-バソプレシン受容体リガンドおよび/またはオキシトシン受容体リガンドとしてある特許出願に記述されている: 特許出願としては、WO93/15051、EP-A-0636608、EP-A-0636609、WO95/18105、WO97/15556およびWO98/25901を挙げることができる。

現在までに、アルギニン-バソプレシンV_{1b}受容体またはV_{1b}およびV_{1a}受容体の双方に対して選択性および親和性を有する非ペプチド化合物は知られていない。

【0011】

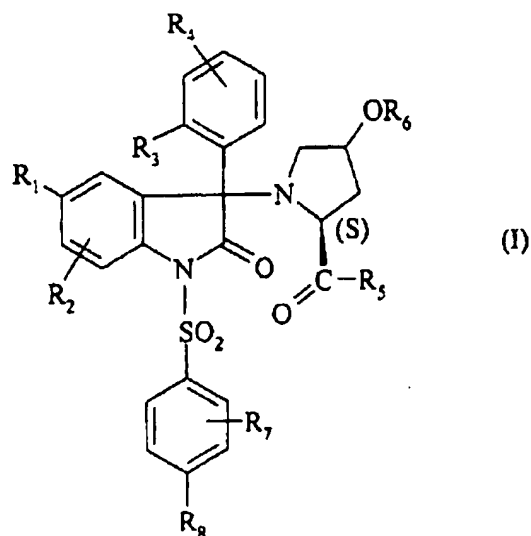
新規1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン誘導体が、アルギニン-バソプレシンV_{1b}受容体またはV_{1b}およびV_{1a}受容体の双方に対して親和性および選択性を示すことがここに見出された。

これらの化合物は、アルギニン-バソプレシンおよび/もしくはV_{1b}受容体またはV_{1b}受容体とV_{1a}受容体の両方が関与する症状のいずれかを治療または予防するのに、特に、心臓血管性系、例えば高血圧症; 中枢神経系、例えばストレス、不安、鬱病、強迫性障害および恐慌発作; 腎系; 胃系、ならびに小細胞肺癌の治療において; 肥満; タイプII糖尿病; インシュリン抵抗性; 高トリグリセリド血症; アテローム性動脈硬化症; クッシング症候群; ストレスおよび慢性ストレス状態に続く症状のすべての病気の治療または予防において有用な医薬品の製造に用いることができる。

【0012】

従って、その観点の一つによれば、本発明の主題は、式:

【化6】



【0013】

〔式中、

- R_1 はハロゲン原子； $(C_1 \sim C_4)$ アルキル； $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ；トリフルオロメチル基；トリフルオロメトキシ基を意味し；
- R_2 は水素原子；ハロゲン原子； $(C_1 \sim C_4)$ アルキル； $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ；トリフルオロメチル基を意味し；
- または R_2 はインドール-2-オン環の6位にあり、かつ R_1 および R_2 は一緒になって二価トリメチレン基を意味し；
- R_3 はハロゲン原子；ヒドロキシ； $(C_1 \sim C_2)$ アルキル； $(C_1 \sim C_2)$ アルコキシ；トリフルオロメトキシ基を意味し；
- R_4 は水素原子；ハロゲン原子； $(C_1 \sim C_2)$ アルキル； $(C_1 \sim C_2)$ アルコキシを意味し；
- または R_4 はフェニルの3位にあり、かつ R_3 および R_4 は一緒になってメチレンジオキシ基を意味し；

【0014】

- R_5 はエチルアミノ基；ジメチルアミノ基；アゼチジン-1-イル基； $(C_1 \sim C_2)$ アルコキシを意味し；
- R_6 は水素原子； $(C_1 \sim C_4)$ アルキル；基- $(CH_2)_n-CO-R_9$ ；基-

$\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ を意味し；

- R_7 は $(\text{C}_1\sim\text{C}_4)$ アルコキシを意味し；
- R_8 は $(\text{C}_1\sim\text{C}_4)$ アルコキシを意味し；
- R_9 はヒドロキシ； $(\text{C}_1\sim\text{C}_4)$ アルコキシ；基 $-\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ を意味し；
- R_{10} および R_{11} は各々独立して $(\text{C}_1\sim\text{C}_4)$ アルキルを意味し；
- または R_{10} および R_{11} は、それらが結合している窒素原子と一緒に、アゼチジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、ピペリダー-1-イル、ピペラジン-1-イル、モルホリン-4-イルもしくはチオモルホリン-4-イルから選択されるヘテロ環式基を構成し；

【0015】

- R_{12} は水素または $(\text{C}_1\sim\text{C}_4)$ アルキルを意味し；
- R_{13} は $(\text{C}_1\sim\text{C}_4)$ アルキル； $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$ 基； $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{OH})_2$ 基； $-\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_3$ 基を意味し；
- または R_{12} および R_{13} は、それらが結合している窒素原子と一緒に、アゼチジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、ピペリダー-1-イル、ピペラジン-1-イル、モルホリン-4-イルもしくはチオモルホリン-4-イルから選択されるヘテロ環式基を構成し；
- n は1または2である]

の化合物、ならびにその溶媒和物および／または水和物ならびに無機酸または有機酸との可能な塩である。

【0016】

用語「ハロゲン原子」は塩素、臭素、フッ素またはヨウ素原子を意味する。

用語「アルキル」および「アルコキシ」はそれぞれ、直鎖状もしくは分枝状のアルキル基またはアルコキシ基を意味する。

式(I)の化合物は少なくとも3つの不斉炭素原子からなり、置換基 COR 、を有する炭素原子は(S)配置であり、置換基 OR_6 を有する炭素原子は(R)配置または(S)配置のいずれかである。式(I)の化合物の光学的に純粋な異性体およびすべての割合でのその混合物は、本発明の一部を形成する。

【0017】

塩は通常、医薬的に許容される酸と調製されるが、式(I)の化合物を精製または単離するのに有用な他の酸の塩も本発明の一部を形成する。式(I)の化合物の医薬的に許容される塩は、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、リン酸2水素塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ナフタレンスルホン酸塩、パラートルエンスルホン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酢酸塩、グルコン酸塩またはシュウ酸塩である。

【0018】

本発明によれば、好ましい式(I)の化合物は、式中、

- R_1 がハロゲン原子； $(C_1 \sim C_4)$ アルキル；トリフルオロメチル基；トリフルオロメトキシ基を意味し；
- R_2 が水素原子；ハロゲン原子； $(C_1 \sim C_4)$ アルキル； $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ；トリフルオロメチル基を意味し；
- または R_2 がインドール-2-オン環の6位にあり、かつ R_1 および R_2 が一緒になって二価トリメチレン基を意味し；
- R_3 がハロゲン原子；ヒドロキシ； $(C_1 \sim C_2)$ アルコキシを意味し；
- R_4 が水素原子；ハロゲン原子； $(C_1 \sim C_2)$ アルキル； $(C_1 \sim C_2)$ アルコキシを意味し；
- または R_4 がフェニルの3位にあり、かつ R_3 および R_4 が一緒になってメチレンジオキシ基を意味し；
- R_5 がエチルアミノ基；ジメチルアミノ基；アゼチジン-1-イル基； $(C_1 \sim C_2)$ アルコキシを意味し；
- R_6 が水素原子； $(C_1 \sim C_4)$ アルキルを意味し；
- R_7 が $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシを意味し；
- R_8 が $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシを意味する；

の化合物ならびにその溶媒和物および／または水和物ならびに無機酸または有機酸との可能な塩である。

【0019】

本発明によれば、式(I)の化合物〔式中、 R_1 が塩素原子、メチル基またはトリフルオロメトキシ基を意味する〕が好ましい。

本発明によれば、式(I)の化合物[式中、R₂が水素原子を意味するか、またはインドール-2-オンの6位にあり、塩素原子、メチル基、メトキシ基もしくはトリフルオロメチル基を意味する]が好ましい。

本発明によれば、式(I)の化合物[式中、R₃が塩素原子、フッ素原子、メトキシ基、エトキシ基またはトリフルオロメトキシ基を意味する]が好ましい。

【0020】

本発明によれば、式(I)の化合物[式中、R₄が水素原子を意味するか、またはフェニルの3もしくは4位にあり、フッ素原子もしくはメトキシ基を意味する；またはR₄がフェニルの3位にあり、かつR₃と一緒に、メチレンジオキシ基を意味する]が好ましい。

本発明によれば、式(I)の化合物[式中、R₅がジメチルアミノ基、アゼチジン-1-イル基またはメトキシ基を意味する]が好ましい。

本発明によれば、式(I)の化合物[式中、R₆がハロゲン原子、メチル基、エチル基、tert-ブトキシカルボニルメチル基、カルボキシメチル基、[[2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)-1-メチルエチル]アミノ]カルボニルメチル基、(1-ピペラジニル)カルボニルメチル基、(4-モルホリニル)カルボニルメチル基または3-(4-モルホリニル)プロパノイル基を意味する]が好ましい。

【0021】

本発明によれば、式(I)の化合物[式中、R₇がフェニルの2または3位にあり、メトキシ基を意味する]が好ましい。

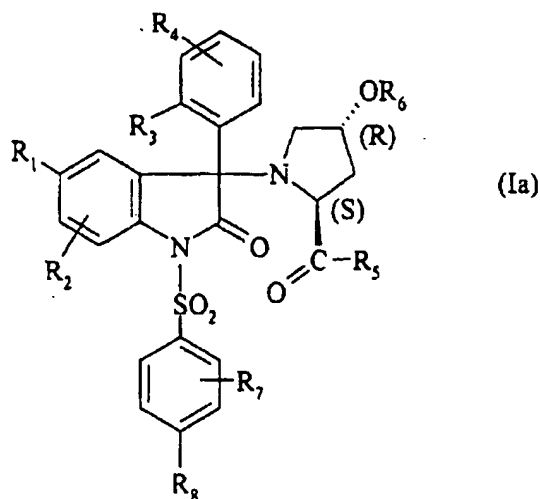
本発明によれば、式(I)の化合物[式中、R₈がメトキシ基を意味する]が好ましい。

本発明によれば、光学的に純粋な異性体の形態の式(I)の化合物が好ましい。

【0022】

特に好ましいのは、式：

【化7】



[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 および R_8 は式(I)の化合物について定義したとおりであり、置換基 OR_6 を有する炭素原子は(R)配置であり、インドール-2-オンの3位の炭素原子は(R)配置または(S)配置のいずれかである]

の化合物の光学的に純粋な異性体である。

【0023】

式(Ia)の化合物の左旋性異性体はさらにより好ましい。

最も好ましいのは、左旋性異性体の式(Ia)

[式中、

- R_1 は塩素原子、メチル基またはトリフルオロメトキシ基を意味し；
- R_2 は水素原子を意味するか、またはインドール-2-オンの6位にあり、かつ塩素原子、メチル基、メトキシ基もしくはトリフルオロメチル基を意味し；
- R_3 は塩素原子、フッ素原子、メトキシ基またはエトキシ基を意味し；
- R_4 は水素原子を意味するか、またはフェニルの3もしくは4位にあり、かつフッ素原子もしくはメトキシ基を意味し；
- または R_4 はフェニルの3位にあり、 R_3 と一緒に、メチレンジオキシ基を意味し；

【0024】

- R₃はジメチルアミノ基またはメトキシ基を意味し；
- R₆は水素原子；メチル基；エチル基；tert-ブチルオキシカルボニルメチル基；カルボキシメチル基；[[2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)-1-メチルエチル]アミノ]カルボニルメチル基；(1-ピペラジニル)カルボニルメチル基；(4-モルホリニル)カルボニルメチル基；3-(4-モルホリニル)プロパノイル基を意味し；
- R₇はフェニルの2位にあり、かつメトキシ基を意味し；
- R₈はメトキシ基を意味する]

の化合物、ならびに無機酸または有機酸との塩、ならびにその溶媒和物および／または水和物である。

【0025】

以下の化合物：

- (2S, 4R) - 1 - [5-クロロ-1-[(2, 4-ジメトキシフェニル)スルホニル] - 3 - (2-メトキシフェニル) - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-2-ピロリジンカルボキサミド、左旋性異性体；
- (2S, 4R) - 1 - [5-クロロ-1-[(2, 4-ジメトキシフェニル)スルホニル] - 3 - (2-メトキシフェニル) - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] - 4-メトキシ-N, N-ジメチル-2-ピロリジンカルボキサミド、左旋性異性体；
- (2S, 4R) - 1 - [5-クロロ-3-(2-クロロフェニル) - 1 - [(2, 4-ジメトキシフェニル)スルホニル] - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-2-ピロリジンカルボキサミド、左旋性異性体；
- (2S, 4R) - 1 - [5-クロロ-3-(2-クロロフェニル) - 1 - [(2, 4-ジメトキシフェニル)スルホニル] - 6-メトキシ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] - 4-メトキシ-N, N-ジメチル-2-ピロリジンカルボキサミド、左旋性異性体；
- (2S, 4R) - 1 - [5-クロロ-1-[(3, 4-ジメトキシフェニル)

）スルホニル] - 3 - (2-メトキシフェニル) - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-2-ピロリジンカルボキサミド、左旋性異性体；

【0026】

- (2S, 4R) - 1 - [5-クロロ-3 - (2-メトキシフェニル) - 1 - [(3, 4-ジメトキシフェニル) スルホニル] - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] - 4-ヒドロキシ-2-ピロリジンカルボン酸メチル、左旋性異性体；

- (2S, 4R) - 1 - [5-メチル-1 - [(2, 4-ジメトキシフェニル) スルホニル] - 3 - (2-メトキシフェニル) - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-2-ピロリジンカルボキサミド、左旋性異性体；

- (2S, 4R) - 1 - [5-クロロ-1 - [(2, 4-ジメトキシフェニル) スルホニル] - 3 - (2-メトキシフェニル) - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] - 2 - (アゼチジン-1-イルカルボニル) - 4-ヒドロキシピロリジンカルボキサミド、左旋性異性体；

- (2S, 4R) - 1 - [5-トリフルオロメトキシ-1 - [(2, 4-ジメトキシフェニル) スルホニル] - 3 - (2-メトキシフェニル) - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-2-ピロリジンカルボキサミド、左旋性異性体；

- (2S, 4R) - 1 - [5-クロロ-1 - [(2, 4-ジメトキシフェニル) スルホニル] - 3 - (2-メトキシフェニル) - 6-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-2-ピロリジンカルボキサミド、左旋性異性体；

【0027】

- (2S, 4R) - 1 - [3 - (2-クロロフェニル) - 1 - [(2, 4-ジメトキシフェニル) スルホニル] - 5, 6-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-2-ピロリジンカルボキサミド、左旋性異性体；

— (2S, 4R) — 1 — [5-クロロ-1-[(2, 4-ジメトキシフェニル)スルホニル] — 3 — (2, 3-ジメトキシフェニル) — 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] — 4-メトキシ-N, N-ジメチル-2-ピロリジンカルボキサミド、左旋性異性体；

— (2S, 4R) — 1 — [5-クロロ-1-[(2, 4-ジメトキシフェニル)スルホニル] — 3 — (2-メトキシフェニル) — 6-トリフルオロメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] — 4-メトキシ-N, N-ジメチル-2-ピロリジンカルボキサミド、左旋性異性体；

— (2S, 4R) — 1 — [6-クロロ-1-[(2, 4-ジメトキシフェニル)スルホニル] — 3 — (2-メトキシフェニル) — 5-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] — 4-メトキシ-N, N-ジメチル-2-ピロリジンカルボキサミド、左旋性異性体；

— (2S, 4R) — 1 — [5-クロロ-1-[(2, 4-ジメトキシフェニル)スルホニル] — 3 — (2-メトキシフェニル) — 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] — 4-エトキシ-N, N-ジメチル-2-ピロリジンカルボキサミド、左旋性異性体；

【0028】

— (2S, 4R) — 1 — [5-クロロ-1-[(2, 4-ジメトキシフェニル)スルホニル] — 3 — (2, 3-ジメトキシフェニル) — 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] — 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-2-ピロリジンカルボキサミド、左旋性異性体；

— (2S, 4R) — 1 — [5, 6-ジクロロ-3-(2-クロロフェニル) — 1-[(2, 4-ジメトキシフェニル)スルホニル] — 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] — 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-2-ピロリジンカルボキサミド、左旋性異性体；

— (2S, 4R) — 1 — [5-クロロ-1-[(2, 4-ジメトキシフェニル)スルホニル] — 3 — (2-メトキシフェニル) — 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] — 4-メトキシ-2-ピロリジンカルボン酸メチル、左旋性異性体；

— (2 S, 4 R) — 1 — [5-クロロ-1-[(2, 4-ジメトキシフェニル)スルホニル] — 3 — (2-メトキシフェニル) — 6-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] — 4-メトキシ-2-ピロリジンカルボン酸メチル、左旋性異性体；

— (2 S, 4 R) — 1 — [5-クロロ-1-[(2, 4-ジメトキシフェニル)スルホニル] — 3 — (2-エトキシフェニル) — 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] — 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-2-ピロリジンカルボキサミド、左旋性異性体；

【0029】

— (2 S, 4 R) — 1 — [5-クロロ-1-[(2, 4-ジメトキシフェニル)スルホニル] — 3 — (2, 3-ジフルオロフェニル) — 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] — 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-2-ピロリジンカルボキサミド、左旋性異性体；

— (2 S, 4 R) — 1 — [5-クロロ-1-[(2, 4-ジメトキシフェニル)スルホニル] — 3 — (2, 4-ジメトキシフェニル) — 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] — 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-2-ピロリジンカルボキサミド、左旋性異性体；

— (2 S, 4 R) — 1 — [5-クロロ-1-[(2, 4-ジメトキシフェニル)スルホニル] — 3 — (1, 3-ベンゾジオキサール-4-イル) — 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] — 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-2-ピロリジンカルボキサミド、左旋性異性体；

— (2 S, 4 R) — 1 — [5, 6-ジクロロ-1-[(2, 4-ジメトキシフェニル)スルホニル] — 3 — (2-メトキシフェニル) — 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] — 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-2-ピロリジンカルボキサミド、左旋性異性体；

— 2 — [[(3 R, 5 S) — 1 — [5-クロロ-1-[(2, 4-ジメトキシフェニル)スルホニル] — 3 — (2-メトキシフェニル) — 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] — 5 — [(ジメチルアミノ)カルボニル] — 3-ピロリジニル] オキシ] 酢酸tert-ブチル、左旋性異性体；

【0030】

－ 2－ [[(3R, 5S)－1－ [5－クロロ－1－ [(2, 4－ジメトキシフェニル) スルホニル]－3－ (2－メトキシフェニル)－2－オキソ－2, 3－ジヒドロ－1H－インドール－3－イル]－5－ [(ジメチルアミノ) カルボニル]－3－ピロリジニル] オキシ] 酢酸、左旋性異性体；

－ (2S, 4R)－1－ [5－クロロ－1－ [(2, 4－ジメトキシフェニル) スルホニル]－3－ (2－メトキシフェニル)－2－オキソ－2, 3－ジヒドロ－1H－インドール－3－イル]－4－ [2－ [[2－ヒドロキシ－1－ (ヒドロキシメチル)－1－メチルエチル] アミノ]－2－オキソエトキシ]－N, N－ジメチル－2－ピロリジンカルボキサミド、左旋性異性体；

－ (2S, 4R)－1－ [5－クロロ－1－ [(2, 4－ジメトキシフェニル) スルホニル]－3－ (2－メトキシフェニル)－2－オキソ－2, 3－ジヒドロ－1H－インドール－3－イル]－N, N－ジメチル－4－ [2－オキソ－2－ (1－ピペラジニル) エトキシ]－2－ピロリジンカルボキサミド、左旋性異性体；

－ (2S, 4R)－1－ [[(2, 4－ジメトキシフェニル) スルホニル]－3－ (2－メトキシフェニル)－2－オキソ－2, 3－ジヒドロ－1H－インドール－3－イル]－N, N－ジメチル－4－ [2－オキソ－2－ (4－モルホリニル) エトキシ]－2－ピロリジンカルボキサミド、左旋性異性体；

－ 3－ (4－モルホリニル) プロパン酸 (3R, 5S)－1－ [5－クロロ－1－ [(2, 4－ジメトキシフェニル) スルホニル]－3－ (2－メトキシフェニル)－2－オキソ－2, 3－ジヒドロ－1H－インドール－3－イル]－5－ [(ジメチルアミノ) カルボニル]－3－ピロリジニル、左旋性異性体；

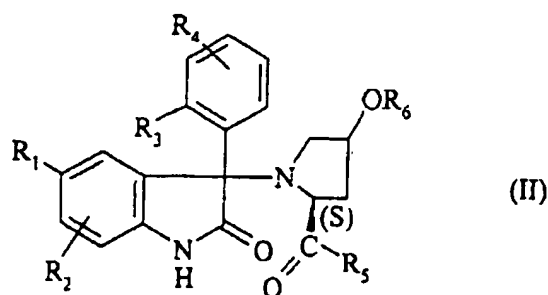
ならびに無機酸または有機酸との可能な塩、ならびにその溶媒和物および／または水和物がより好ましい。

【0031】

別の観点によれば、本発明の主題は、

式：

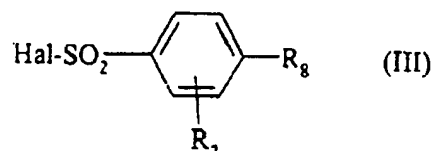
【化8】



[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 および R_6 は式(I)の化合物について定義したとおりである]

の化合物を、塩基存在下に、式：

【化9】



[式中、 R_7 および R_8 は式(I)の化合物について定義したとおりであり、Halはハロゲン原子を意味する]

ハロゲン化物と反応させることを特徴とする

式(I)の化合物、無機または有機酸との可能な塩、ならびにその溶媒和物および／または水和物の製造方法である。

【0032】

式(I)の化合物は、無機酸または有機酸との塩に任意に変換される。

反応は強塩基、例えば、水素化ナトリウムのような金属水素化物または、カリウムtert-ブトキシドのようなアルカリ金属アルコキシドの存在下に、無水溶媒、例えばN,N-ジメチルホルムアミドまたはテトラヒドロフラン中で、 -70°C から $+60^{\circ}\text{C}$ の間の温度で行われる。反応は、式(III) [式中、Hal = Cl] の化合物を用いて行われるのが好ましい。

【0033】

式(I)の化合物 [式中、 R_6 は($C_1 \sim C_4$) アルキルを意味する] はまた、式

(I) の化合物 [式中、 R_6 は水素を意味する] を、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキルハロゲン化物と、通常の方法に従い、金属水素化物のような塩基存在下に、 N, N -ジメチルホルムアミドまたはテトラヒドロフランのような不活性溶媒中で反応させることにより製造することもできる。

式 (I) の化合物 [式中、 R_6 は基 $-(CH_2)_n-CO-R_9$ (ここで、 R_9 はヒドロキシを意味する) を意味する] は、式 (I) の化合物 [式中、 R_6 は基 $-(CH_2)_n-CO-R_9$ (ここで、 R_9 は *tert*-ブチルオキシを意味する) を意味する] を酸性媒体中で、トリフルオロ酢酸または塩酸のような強酸を用い、ジクロロメタンまたはジオキサンのような溶媒中、 0°C から室温の間の温度で、加水分解することにより製造されるのが好ましい。

【0034】

式 (I) の化合物 [式中、 R_6 は基 $-(CH_2)_n-CO-R_9$ (ここで R_9 は基 $-NR_{12}R_{13}$ を意味する) を意味する] は、式 (I) の化合物 [式中、 R_6 はヒドロキシを意味する] を式 $H-NR_{12}R_{13}$ のアミンと、ペプチドカップリングの通常の方法に従い反応させることにより製造するのが好ましい。

そのようにして得た式 (I) の化合物は次いで反応媒体から分離し、通常の方法に従い、例えば、結晶化またはクロマトグラフィーにより精製することができる。

そのようにして得た式 (I) の化合物は、通常の技術に従い、遊離塩基または塩の形態で単離される。

【0035】

式 (I) の化合物が遊離塩基の形態で得られるとき、塩化は有機溶媒中の選択した酸との処理により行う。例えば、ジエチルエーテルのようなエーテル、または 2-プロパノールのようなアルコール、またはアセトンまたはジクロロメタン、または酢酸エチルまたはアセトニトリル中に溶解させた遊離塩基を、上記溶媒の一つ中の選択した酸の溶液と処理することにより、対応する塩が得られ、それを通常の技術に従い単離する。

【0036】

従って、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、トリフルオロ酢酸塩、硫酸

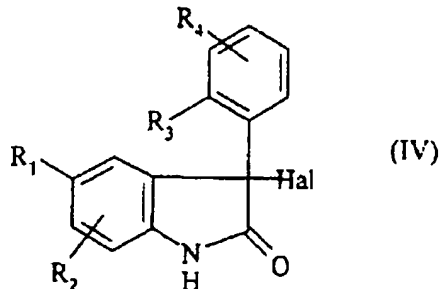
水素塩、リン酸2水素塩、メタンスルホン酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、パラートルエンスルホン酸塩、グルコン酸塩、クエン酸塩または酢酸塩が製造される。

反応の終点で、式(I)の化合物は、その塩、例えば塩酸塩またはシュウ酸塩の形態で単離することができる；この場合、必要であれば、遊離塩基は、該塩を無機または有機の塩基、例えば水酸化ナトリウムまたはトリエチルアミンまたはアルカリ金属炭酸塩または重炭酸塩、例えば炭酸ナトリウムもしくはカリウムまたは重炭酸ナトリウムもしくはカリウムで中和することにより製造することができる。

【0037】

式(II)の化合物は、式：

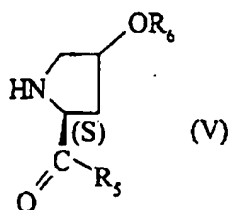
【化10】



[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は式(I)の化合物について定義したとおりであり、Halはハロゲン原子、好ましくは塩素または臭素を意味する]

の3-ハロー-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン化合物を、式：

【化11】



[式中、R₁およびR₂は式(I)の化合物について定義したとおりである]
の化合物と反応させて製造される。反応は、ジイソプロピルエチルアミンまたは
トリエチルアミンのような塩基存在下に、ジクロロメタンもしくはテトラヒドロ
フランまたはこれらの溶媒の混合物のような不活性溶媒中、室温から溶媒の還流
温度の間の温度で行われる。

【0038】

式(III)の化合物は公知であるか、または公知の方法、例えばEP-B-
0469984号およびWO95/18105に記述されたものに従い製造され
る。例えば、式(III)の化合物は、対応するベンゼンスルホン酸またはその
塩、たとえばナトリウムもしくはカリウムの塩をハロゲン化して製造することが
できる。反応は、ハロゲン化剤、例えばオキシ塩化リン、チオニルクロライド、
三塩化リン、三臭化リンまたは五塩化リンの存在下、溶媒不在下またはハロゲ
ン化炭化水素もしくはN,N-ジメチルホルムアミドのような不活性溶媒中、-
10℃から200℃の間の温度で行われる。

【0039】

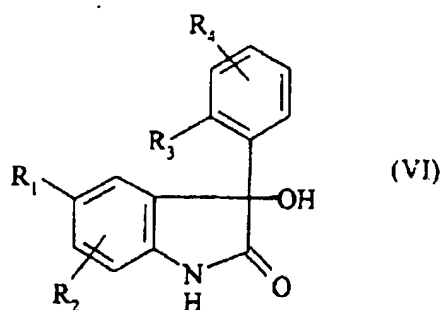
2,4-ジメトキシベンゼンスルホニルクロライドは、J. Am. Chem. Soc., 1
952, 74, 2008に従い製造される。3,4-ジメトキシベンゼンスルホニルクロ
ライドは市販で購入可能であるか、またはJ. Med. Chem., 1977, 20(10), 1235-
1239に従い製造される。

式(IV)の化合物は公知であり、公知の方法、例えばWO95/18105
に記述の方法に従い製造される。

【0040】

例えば、式：

【化12】



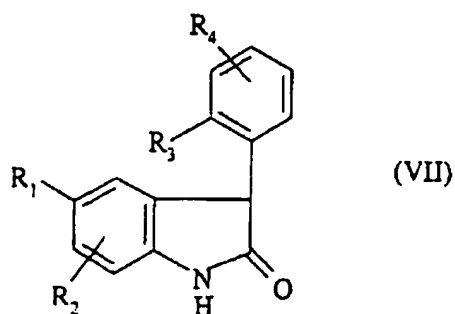
[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は式(I)の化合物について定義したとおりである]

の化合物を、ピリジンのような塩基存在下に、ジクロロメタンのような不活性溶媒中、0℃から室温の温度でチオニルクロライドの作用により、式(IV)の化合物[式中、 $Hal = Cl$]に変換する。

【0041】

式(IV)の化合物を製造する別の例に従えば、式：

【化13】



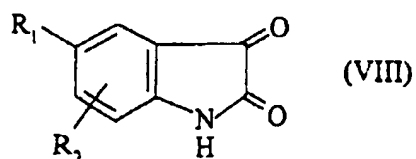
[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は式(I)の化合物について定義したとおりである]の化合物を、Farm. Zh.(Kiev), 1976, 5, 30-33に記述の方法に従い、臭素のようなハロゲン化剤を用いることにより、式(IV)の化合物に変換する。

式(VI)の化合物は公知であるか、公知の方法、例えばWO95/18105に記述の方法に従い製造される。

【0042】

例えば、式(VI)の化合物は、式：

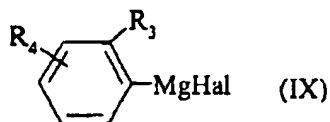
【化14】



〔式中、R₁およびR₂は、式(I)の化合物について定義したとおりである〕

の1H-インドール-2,3-ジオン誘導体を、式：

【化15】



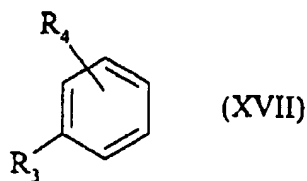
〔式中、R₃およびR₄は式(I)の化合物について定義したとおりであり、Halはハロゲン原子、好ましくは臭素またはヨウ素を意味する〕

の有機マグネシウム誘導体と、テトラヒドロフランまたはジエチルエーテルのような不活性溶媒中、反応させることにより製造される。

【0043】

式：

【化16】



〔式中、R₃は式(I)の化合物について定義したとおりであり、R₄はフェニルの2または5位にある〕の化合物を、n-ブチルリチウムのようなリチウム誘導体と反応させ、そのようにして得たりチウム化された中間体をその後式(VII)

I) の化合物と反応させて、式(VI) [式中、 R_3 は式(I)の化合物について定義したとおりであり、 R_4 は、水素以外であり、フェニルの3または6位にある] の化合物を製造することもできる。反応は、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランもしくはヘキサンまたはこれら溶媒の混合物のような溶媒中、 -70°C から室温の温度の間で行う。

【0044】

1H-インドール-2, 3-ジオン誘導体(VIII)は市販で入手可能であるか、またはTetrahedron Letters, 1998, 39, 7679-7682; Tetrahedron Letters, 1994, 35, 7303-7306; J. Org. Chem., 1977, 42(8), 1344-1348; J. Org. Chem., 1952, 17, 149-156; J. Am. Chem. Soc., 1946, 68, 2697-2703; Organic Syntheses, 1925, V, 71-74および「Advances in Heterocyclic Chemistry」、A.R. Katritzky および A.J. Boulton, Academic Press, New York, 1975, 18, 2-58. に記述の方法に従い製造される。

【0045】

有機マグネシウム誘導体(IX)は、当該分野の当業者によく知られた通常の方法に従い製造される。

式(XVII)の化合物は、公知であるかまたは、公知の方法に従い製造される。

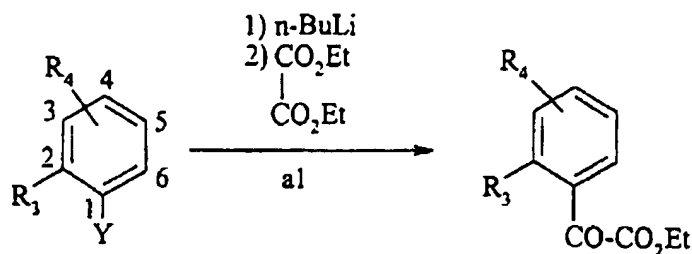
式(VI)の化合物はまた、水素化ナトリウムのような塩基存在下に、二硫化ジメチルの存在下、式(VII)の化合物の空気酸化によっても製造される。

特に、式(VI)の化合物 [式中、 $R_3 = (C_1 \sim C_2)$ アルコキシおよび $R_4 = \text{H}$ または $R_3 = R_4 = (C_1 \sim C_2)$ アルコキシ、 R_4 はフェニルの3または6位にあり、 R_2 はハロゲン原子以外であり、 R_1 は式(I)の化合物について定義したとおりである] は、以下のスキーム1に記述の方法に従い製造することができる。

【0046】

【化17】

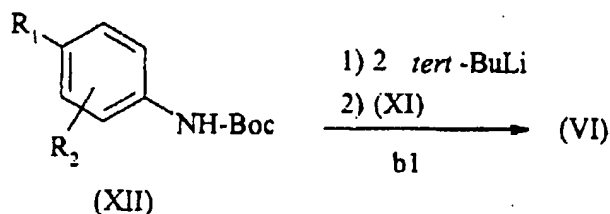
スキーム 1



(X): $R_3 = (\text{C}_1\text{-C}_2)$ アルコキシ, $R_4 = \text{H}$; (XI)

$R_3 = R_4 = R_4$ が 3 または 4 位にある $(\text{C}_1\text{-C}_2)$ アルコキシ;

$Y = \text{H}$ または Br



【0047】

スキーム1の工程 $a1$ において、式 (X) の化合物は、N, N, N', N' - テトラメチレンジアミンのような塩基の不在下または存在下に n -ブチルリチウムのようなリチウム誘導体と最初に反応させ、そのようにして得たリチウム化された中間体をその後シュウ酸ジエチルと反応させて式 (XI) の化合物を得る。反応は、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランもしくはヘキサンまたはこれら溶媒の混合物のような不活性溶媒中で、 -70°C から室温の温度で行う。

【0048】

工程 $b1$ において、式 (XII) の化合物を、 tert -ブチルリチウムのようなリチウム誘導体2当量と最初に反応させ、そのようにして得たリチウム化された中間体をその後、式 (XI) の化合物と反応させ、式 (VI) の予想された化合物を得る。反応は、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランもしくはペンタンまたはこれら溶媒の混合物のような不活性溶媒中、 -70°C から室温の温度で

行われる。

式(X)の化合物は市販で入手可能または慣習的に合成される。

【0049】

式(XII)の化合物は、通常の方法に従い、相当するアニリン誘導体をジ-tert-ブチルジカーボネートと反応させて製造される。

式(VII)の化合物は公知であるか、公知の方法、例えばWO95/18105またはJ. Org. Chem., 1968, 33, 1640-1643に記述の方法に従い製造される。

式(V)の化合物[式中、R₅は(C₁~C₂)アルコキシを意味し、R₆=H]は市販で入手可能である。

式(V)の化合物[式中、R₅は(C₁~C₂)アルコキシを意味し、R₆=(C₁~C₄)アルキル]は公知であるか、または公知の方法、例えばピロリジンの窒素原子が保護された(2S, 4R)-もしくは(2S, 4S)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸から出発してJ. Med. Chem., 1988, 31, 875-885に記述の方法に従い製造される。

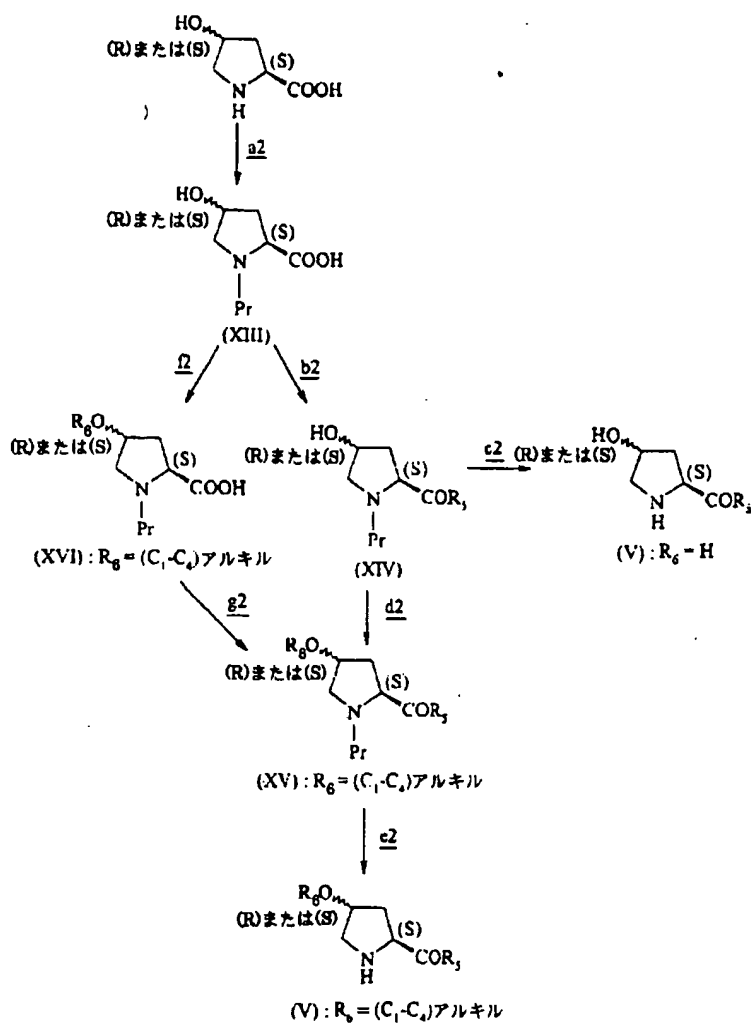
【0050】

式(V)の化合物[式中、R₅はエチルアミノもしくはジメチルアミノ基またはアゼチジン-1-イル基を意味し、R₆=Hまたは(C₁~C₄)アルキル]は以下のスキーム2[式中、PrはN-保護基、特にベンジルオキシカルボニルまたはtert-ブトキシカルボニルを意味する]に従い製造される。

【0051】

【化18】

スキーム 2



【0052】

スキーム2の工程 a2 において、4 (R) - または 4 (S) - ヒドロキシー (S) - プロリンの窒素原子を通常の方法に従い保護して式 (XIII) の化合物を得る。

酸 (XIII) を工程 b2 においてペプチドカップリングの通常の方法に従いエチルアミン、ジメチルアミンまたはアゼチジンと反応させて、化合物 (XIV) を得、それを通常の方法に従い脱保護し、式 (V) [式中、 $R_6 = H$] の化合物

を得る。

工程 d 2 において、化合物 (X I V) を金属水素化物または K_2CO_3 または $CaCO_3$ のようなアルカリ金属炭酸塩またはアルカリ土類金属炭酸塩のような塩基存在下に、テトラヒドロフランまたは N, N-ジメチルホルムアミドのような不活性溶媒中、0℃から溶媒の還流温度の間の温度で、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキルハロゲン化物と反応させて、化合物 (X V) を得ることができる。

【0053】

化合物 (X I V) の $(C_1 \sim C_4)$ アルキルハロゲン化物との反応を、相間移動触媒作用の条件下、例えば、水酸化ナトリウムのようなアルカリ金属水酸化物のような塩基および、テトラブチルアンモニウム硫酸水素塩のような置換4級アンモニウム塩のような相間移動触媒の存在下に、水との混合物としてのジクロロメタンまたはベンゼンのような不活性溶媒中、行うこともできる。

【0054】

工程 e 2 における化合物 (X V) の N-保護基の脱保護により、式 (V) [式中、 $R_6 = (C_1 \sim C_4)$ アルキル] の化合物が得られる。

代わりに、工程 f 2 において、化合物 (X I I I) のヒドロキシを工程 d 2 の条件下で $(C_1 \sim C_4)$ アルキルハロゲン化物と反応させることによりアルキル化し、そのようにして得た酸 (X V I) を工程 g 2 においてエチルアミン、ジメチルアミンまたはアゼチジンとペプチドカップリングの通常の方法に従い反応させ、化合物 (X V) を得る。

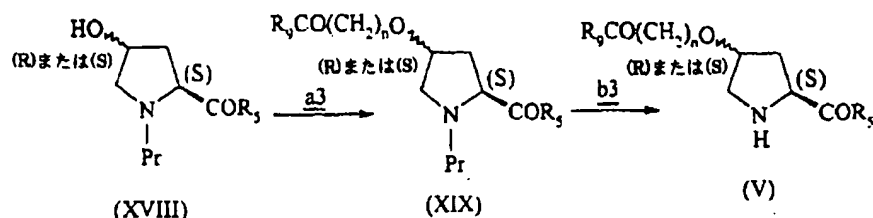
(2 S, 4 R) - および (2 S, 4 S) - 4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸は市販で入手可能である。

式 (V) の化合物 [式中、 R_7 はエチルアミノ基、ジメチルアミノ基、アゼチジン-1-イル基または $(C_1 \sim C_2)$ アルコキシを意味し、 $R_8 = -(CH_2)_n - CO - R_9$ (ここで n は 1 または 2 であり、 R_9 は $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシを意味する)] は以下のスキーム 3 [式中、 $P r$ は N-保護基、特にベンジルオキシカルボニルまたは *tert*-ブトキシカルボニルを意味する] に従い製造される。

【0055】

【化19】

スキーム 3



【0056】

スキーム3の工程a3において、上記のようにして製造された式(XVIII)の化合物を式Hal-(CH₂)_n-COR₉〔式中、Halはハロゲン原子、好ましくは塩素または臭素を意味し、nは1または2であり、R₉は(C₁~C₄)アルコキシを意味する〕の化合物と反応させる。反応はスキーム2の工程d2に記述された条件下で行われ、化合物(XIX)を得る。

工程b3において、化合物(XIX)のN-保護基の脱保護により、期待した化合物(V)を得る。

【0057】

式(V)の化合物〔式中、R₉は式(I)の化合物について定義したとおりであり、R₉=-(CH₂)_n-CO-R₉ (ここで、nは1または2であり、R₉はヒドロキシを意味する)〕は式(XIX)の化合物〔式中、R₉はtert-ブトキシを意味し、Prはベンジルオキシカルボニルを意味する〕の酸加水分解により製造される。反応はトリフルオロ酢酸または塩酸のような強酸を用いて、ジクロロメタンまたはジオキサンのような溶媒中、0℃から室温の間の温度において行われる。通常の方法に従うN-保護基の脱保護により、期待した化合物(V)を得る。

【0058】

式(V)の化合物〔式中、R₉は式(I)の化合物について定義したとおりであり、R₉=-(CH₂)_n-CO-R₉ (ここで、nは1または2であり、R₉は基-NR₁₂R₁₃を意味する)〕は、相当する化合物〔式中、R₉はヒドロキシを

意味し、ピロリジンの窒素原子は保護される]をアミン $\text{HNR}_{12}\text{R}_{13}$ とペプチドカップリングの通常の方法に従い反応させることにより製造される。

通常の方法に従うN-保護基の脱保護により、期待した化合物(V)を得る。

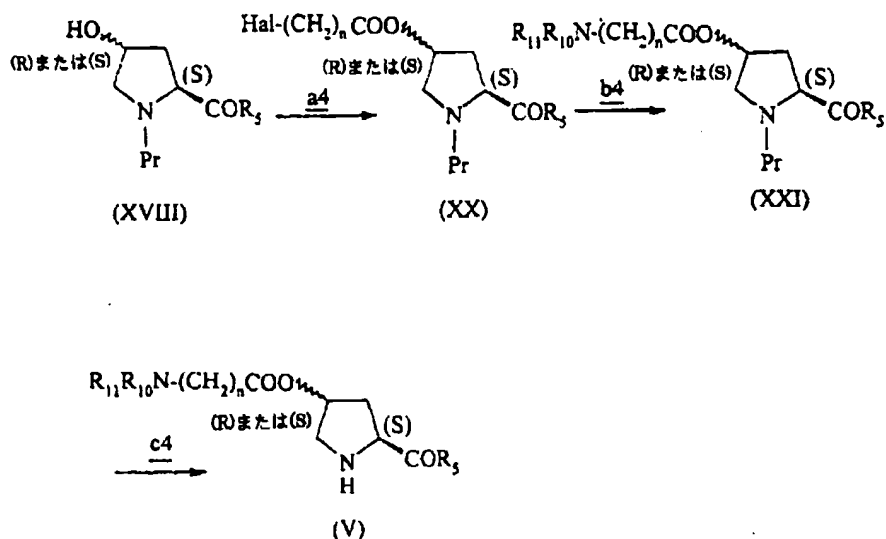
【0059】

式(V)の化合物[式中、 R_3 はエチルアミノ基、ジメチルアミノ基、アゼチジン-1-イル基または $(\text{C}_1\sim\text{C}_2)$ アルコキシを意味し、 $\text{R}_6=-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ (ここでnは1または2であり、 R_{10} および R_{11} は式(I)の化合物について定義したとおりである)は以下のスキーム4[式中、PrはN-保護基、特にベンジルオキシカルボニルまたはtert-ブトキシカルボニルを意味する]に従い製造される。

【0060】

【化20】

スキーム 4



【0061】

スキーム4の工程a4において、式(XVIII)の化合物を式 $\text{Hal}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{Hal}'$ [式中、HalおよびHal'は各々独立してハロゲン原子、好ましくは塩素または臭素を意味し、nは1または2である]の化合物と反応させる。反応は、トリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミンのよ

うな塩基存在下に、ジクロロメタンまたはテトラヒドロフランのような溶媒中、
0℃から溶媒の還流温度の間の温度で行われる。

【0062】

工程 b 4 において、そのようにして得た式 (XX) の化合物の式 $\text{HNR}_{10}\text{R}_{11}$ の化合物との反応により、式 (XXI) の化合物を得る。反応は、トリエチルアミンまたは *N,N*-ジイソプロピルエチルアミンのような塩基存在下、または過剰な化合物 $\text{HNR}_{10}\text{R}_{11}$ を用い、ジクロロメタンまたはテトラヒドロフランのような溶媒中、0℃から溶媒の還流温度の間の温度で行われる。

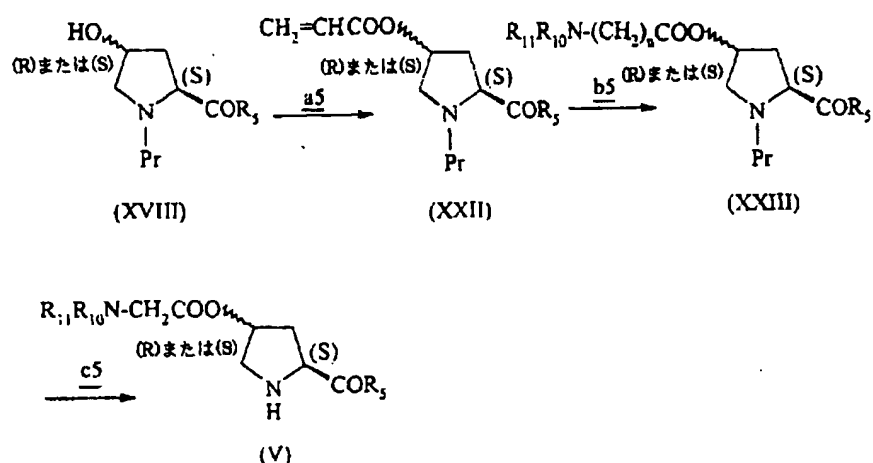
工程 c 4 において、化合物 (XXI) の *N*-保護基の脱保護により、期待された式 (V) の化合物を得る。

特に、式 (V) の化合物 [式中、 $\text{R}_6 = -\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ (ここで *n* は2である)] は、以下のスキーム5 [式中、*Pr* は *N*-保護基、特にベンジルオキシカルボニルまたは *tert*-ブトキシカルボニルを意味する] に従い製造することもできる。

【0063】

【化21】

スキーム 5



【0064】

スキーム5の工程a5において、式(XVII)の化合物をスキーム4の工程a4に上述の条件下でアクリロイルクロライドと反応させ、式(XXI)の化合物を得る。

工程b5において、式 $\text{HNR}_{10}\text{R}_{11}$ の化合物との化合物(XXI)の反応により、式(XXII)の化合物を得る。反応は塩化第二鉄の存在下、ジクロロメタンのような溶媒中、室温から溶媒の還流温度で行われる。

工程c5において化合物(XXII)のN-保護基の脱保護により、式(V)の期待された化合物を得る。

【0065】

式(I)の光学的に純粋な化合物を製造したい場合、式(II)の光学的に純粋な化合物を本発明の方法に従い(III)の化合物と反応させるのが好ましい。

式(II)の光学的に純粋な化合物は、式(IV)のラセミ化合物を式(V)の光学的に純粋な化合物と反応させ、引き続きジアステレオ異性体の混合物を通常の方法、例えば結晶化またはクロマトグラフィーに従い分離して製造される。

代わりに、式(II)の化合物のジアステレオ異性体の混合物を、式(III)の化合物と反応させ、そのようにして得た式(I)の化合物のジアステレオ異性体の混合物を分離することができる。

【0066】

式(I)の化合物または式(II)、(IV)、(V)もしくは(VI)の中間体化合物を製造する工程のいずれにおいても、関連する分子すべてに存在する、アミン、ヒドロキシまたはカルボキシル基のような反応性または不安定な官能基を保護する必要があるかつ／または望ましい。この保護は通常のプロtection基、例えば、「Protective Groups in Organic Chemistry」, J.F.W. McOmie, Plenum Pressにより出版, 1973、「Protective Groups in Organic Synthesis」, T.W. Greene およびP.G.M. Wuts, John Wiley & Sonsにより出版, 1991または「Protective groups」, Kocienski P.J., 1994, Georg Thieme Verlag に記述のものをを用いて行うことができる。保護基の除去は関連する分子の他に影響を与えない、当該分野の当業者に知られた方法を用いて、続く適当な工程において行われる。

【0067】

任意に用いられるN-保護基は、当該分野の当業者によく知られた通常のN-保護基、例えば、tert-ブトキシカルボニル、フルオレニルメトキシカルボニル、ベンジル、ベンズヒドリリデンまたはベンジルオキシカルボニル基である。

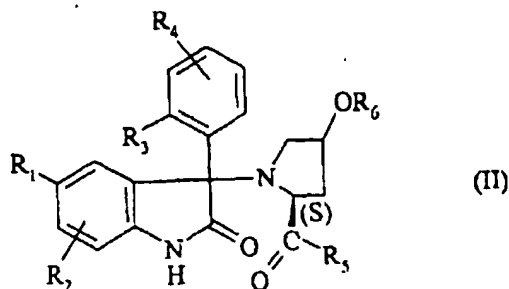
。

式(II)の化合物は新規であり、本発明の一部を形成する。

【0068】

従って、別の観点によれば、本発明の主題は、光学的に純粋な異性体の形態またはジアステレオ異性体の混合物の形態の式：

【化22】



[式中、

— R₁はハロゲン原子；(C₁~C₄)アルキル；(C₁~C₄)アルコキシ；トリフルオロメチル基；トリフルオロメトキシ基を意味し；

【0069】

— R₂は水素原子；ハロゲン原子；(C₁~C₄)アルキル；(C₁~C₄)アルコキシ；トリフルオロメチル基を意味し；

— またはR₂はインドール-2-オン環の6位にあり、R₁およびR₂は一緒になって二価トリメチレン基を意味し；

— R₃はハロゲン原子；ヒドロキシ；(C₁~C₂)アルキル；(C₁~C₂)アルコキシ；トリフルオロメトキシ基を意味し；

— R₄は水素原子；ハロゲン原子；(C₁~C₂)アルキル；(C₁~C₂)アルコキシを意味し；

— または R_4 はフェニルの3位にあり、 R_3 および R_4 は一緒になってメチレンジオキシ基を意味し；

【0070】

- R_3 はエチルアミノ基；ジメチルアミノ基；アゼチジン-1-イル基；($C_1 \sim C_2$) アルコキシを意味し；
- R_6 は水素原子；($C_1 \sim C_4$) アルキル；基- $(CH_2)_n-CO-R_9$ ；基- $CO-(CH_2)_n-NR_{10}R_{11}$ を意味し；
- R_9 はヒドロキシ；($C_1 \sim C_4$) アルコキシ；基- $NR_{12}R_{13}$ を意味し；
- R_{10} および R_{11} は各々独立して($C_1 \sim C_4$) アルキルを意味し；
- または R_{10} および R_{11} は、それらが結合している窒素原子と一緒に、アゼチジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、ピペリダー-1-イル、ピペラジン-1-イル、モルホリン-4-イルまたはチオモルホリン-4-イルから選択されるヘテロ環式基を構成し；

【0071】

- R_{12} は水素または($C_1 \sim C_4$) アルキルを意味し；
- R_{13} は($C_1 \sim C_4$) アルキル；- $C(CH_3)_2CH_2OH$ 基；- $C(CH_3)(CH_2OH)_2$ 基；- $C(CH_2OH)_3$ 基を意味し；
- または R_{12} および R_{13} は、それらが結合している窒素原子と一緒に、アゼチジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、ピペリダー-1-イル、ピペラジン-1-イル、モルホリン-4-イルまたはチオモルホリン-4-イルから選択されるヘテロ環式基を構成し；
- n は1または2である]

の化合物、ならびに無機酸または有機酸との塩である。

【0072】

式(I I)の化合物の塩は、塩酸塩、臭化水素酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩または酢酸塩のような、式(I I I)の化合物が適当に分離または結晶化できる、無機または有機酸とのものを含む。

上記式(I)の化合物はまた、1以上の水素または炭素原子がそれらの放射性同位体、例えばトリチウムまたは炭素- 14 と置き換えられたものも含む。そのよ

うな放射性同位体で標識された化合物は、代謝または薬物動態学的研究、受容体リガンドとしての生化学的アッセイにおいて有用である。

【0073】

本発明による化合物について生化学的研究を行った。

本発明による式(I)の化合物のアルギニン-バソプレシン V_{1a} 受容体への親和性は、試験管内でY. De Keyserら、*Febs Letters*, 1994, 356, 215-220により記述された方法を用いて測定した。この方法は、ラットもしくはヒトの腺下垂体または V_{1a} 受容体を有する細胞膜製品上に存在する V_{1a} 受容体から、トリチウム化されたアルギニン-バソプレシン($[^3H]$ -AVP)の置き換えを試験管内で研究することからなる。トリチウム化されたアルギニン-バソプレシンの結合の50%を阻害する本発明による化合物の濃度(IC₅₀)は、低く、 $10^{-6} \sim 10^{-9}$ Mの範囲であり、より詳細には $10^{-7} \sim 10^{-9}$ Mの範囲である。

【0074】

本発明の式(I)の化合物のアルギニン-バソプレシン V_{1a} 受容体に対する親和性は、M. Thibonnierら、*J. Biol. Chem.*, 1994, 269, 3304-3310により記述された方法を用いて試験管内で測定された。この方法は、ラットもしくはヒトの細胞または、 V_{1a} 受容体を有する膜製品上に存在する V_{1a} 受容体からトリチウム化されたアルギニン-バソプレシン($[^3H]$ -AVP)の置き換えを試験管内で研究することからなる。式(I)の化合物の中で、いくつかのものは、 $10^{-6} \sim 10^{-9}$ M、特に $10^{-7} \sim 10^{-8}$ Mの範囲のIC₅₀値というアルギニン-バソプレシン V_{1a} 受容体への親和性も有する。

【0075】

本発明による式(I)の化合物のバソプレシン V_2 受容体への親和性も研究された(M. Birnbaumerら、*Nature (Lond.)*, 1992, 357, 333-335に記述された方法)。研究された化合物は V_2 受容体への親和性がないか、ほとんどなかった。

本発明の化合物は特に医薬組成物の有効成分であり、その毒性は医薬品としてのそれらの使用と許容できる。

【0076】

別の観点によれば、本発明は、アルギニン-バソプレシンおよび/もしくはそ

のV_{1b}受容体またはそのV_{1b}受容体およびそのV_{1a}受容体の両方が関与する症状のいずれをも治療することを意図した医薬品の製造のための、式(I)の化合物、または医薬的に許容される塩、その溶媒和物および/または水和物の使用に関する。

【0077】

別の観点に従えば、本発明は、心臓血管性系、中枢神経系、腎系、胃系、ならびに小細胞肺癌、肥満、タイプII糖尿病、インシュリン抵抗性、高トリグリセリド血症、アテローム性動脈硬化症、クッシング症候群、全てのストレス関連性病理および慢性ストレス状態の症状を治療することを意図した医薬品の製造のための、式(I)の化合物、医薬的に許容される塩、その溶媒和物および/または水和物の使用に関する。

【0078】

従って、本発明の化合物はヒトまたは動物において、心臓血管性病気、例えば高血圧症、肺高血圧症、心不全、心筋梗塞または冠状血管痙攣、特に喫煙者における、レイノー病、不安定なアンギナおよびPTCA(経皮経管冠動脈形成)、心臓性虚血、止血(haemostasis)障害；偏頭痛、大脳血管痙攣、大脳出血、大脳浮腫、鬱病、不安、ストレス、強迫障害、恐慌発作、精神病状態および記憶障害のような中枢神経系の病気、例えば腎血管痙攣、腎皮質壊死、腎性尿崩症(insipidus)のような腎系の病気；胃血管痙攣のような胃系の病気、肝臓の硬変、潰瘍、嘔吐症状、例えば化学療法および酔いから生じる悪心を含む悪心；糖尿病腎障害のような種々のバソプレッシン-依存性病気の治療または予防に用いることができる。本発明による化合物は、性的行動の障害の治療にも用いることができる；女性において、本発明の化合物は月経困難症または未熟分娩を治療するのに用いることができる。本発明による化合物はまた、小細胞肺癌；低ナトリウム血脳障害；肺性症候、メニエール症候群；緑内障、白内障；肥満；タイプII糖尿病；アテローム性動脈硬化症；クッシング症候群；インシュリン抵抗性；高トリグリセリド血症；特に腹部手術後の術後治療の治療にも用いることができる。

【0079】

本発明による化合物は、疲労およびその症候群、ACTH-依存性障害、心臓

性障害、疼痛、胃空腹における変化、糞便排出（大腸炎、過敏性大腸症候群、クローン病）、酸分泌、高血糖症、免疫抑制、炎症作用（慢性関節リウマチおよび骨関節症）、多重感染、癌、喘息、乾癬、アレルギーならびに、神経性無食欲症、過食症、気分障害、鬱病、不安、睡眠障害、恐慌発作、恐怖症、強迫観念、疼痛—知覚障害（線維筋痛症）、神経変性障害（アルツハイマー病、パーキンソン病またはハンチントン病）、物質依存、出血性ストレス、筋痙攣および低血糖症のようなすべてのストレス—関連性病理のような様々な神経精神病的障害の治療または予防に用いることができる。本発明による化合物は、免疫抑制、受精能障害および視床下部下垂体副腎軸の機能不全のような慢性ストレス状態の治療または予防においても用いることができる。

【0080】

本発明による化合物は、精神刺激薬としても用いることができ、環境に対する意識および感情反応性を増加させ、かつそれへの順応を促進する。

上記式（I）の化合物または医薬的に許容される塩、その溶媒和物および／または水和物は、治療される哺乳類の体重のキログラムあたり0.01～100mgの1日の用量、好ましくは0.1～50mg/kgの1日の用量で用いることができる。ヒトにおいて、用量は治療される個々の年齢または治療のタイプ：予防または治療に応じて1日あたり0.1～4000mg、より詳細には0.5～1000mgの範囲であってもよい。

【0081】

医薬品としてもそれらの使用に関し、式（I）の化合物は通常、1回投与量単位で投与される。該1回投与量単位は有効成分が1以上の医薬賦形剤と混合されている医薬組成物に製剤化されるのが好ましい。

従って、別の観点に従えば、本発明は有効成分として、式（I）の化合物、または医薬的に許容される塩、その溶媒和物および／または水和物を含む医薬組成物に関する。

【0082】

経口、舌下、吸入、皮下、筋内、静脈内、経皮、局所または直腸投与のための本発明の医薬組成物において、有効成分は通常の医薬担体と混合された単位投与

形態で動物およびヒトに投与することができる。適当な単位投与形態は、錠剤、ゲルカプセル剤、散剤、顆粒剤および経口液剤または懸濁剤のような経口形態、舌下および口腔内投与形態、エアゾール、局所投与形態、インプラント、皮下、筋内、静脈内、鼻腔内または眼球内投与形態および直腸投与形態を含む。

【0083】

固形組成物が錠剤またはゲルカプセル剤の形態で調製されるとき、医薬賦形剤の混合物は、微粉末化されたかされていない有効成分に加えられ、その混合物は、希釈剤、例えば乳糖、微結晶セルロース、澱粉、リン酸二カルシウム、結合剤、例えばポリビニルピロリドンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース、崩壊剤、例えば架橋ポリビニルピロリドンまたは架橋カルボキシメチルセルロース、流動剤 (flow agents) 例えばシリカ、タルク、沢滑剤、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、トリベヘン酸グリセリルまたはステアリルフマル酸ナトリウム塩からなることができる。

【0084】

湿潤剤または界面活性剤、例えばラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート80およびポロキサマー188を製剤に添加することができる。

錠剤は様々な技術：直接錠剤化、乾式造粒法、湿式造粒法またはホットメルトで製造できる。

錠剤は、そのまま、または糖衣(例えば、蔗糖で被覆された)または種々のポリマーもしくは他の適当な物質で被覆されてもよい。

錠剤は、ポリマーマトリクスを製造することにより、または薄膜を形成において特定のポリマーを使用することにより、即時、遅延性または持続性放出を有することができる。

【0085】

ゲルカプセル剤は、即時、遅延性または持続性放出を有するように(例えば、腸溶性形態により)、軟質または硬質であってもよく、薄膜被覆または被覆しなくてもよい。

それらは、錠剤用に上記のとおりに製剤化された固形製剤だけでなく、液状または半固形製剤を含むことができる。

シロップ剤またはエリキシル剤の形状の製剤は、甘味剤、好ましくはカロリーなしの甘味剤、防腐剤としてのメチルパラベンおよびプロピルパラベンならびに着香剤および適切な着色剤と共に有効成分を含むことができる。

【0086】

水分散散剤または顆粒剤は、分散剤、湿潤剤またはポリビニルピロリドンのような懸濁化剤との混合物として、ならびに甘味剤または風味相乗剤との混合物として、有効成分を含むことができる。

直腸投与には、直腸の温度で溶ける結合剤、例えばカカオ脂またはポリエチレングリコールと共に調製される座薬が用いられる。

薬理学的に相溶性を有する分散剤および/または可溶化剤、例えば、ポリプロピレングリコールを含む、水性懸濁剤、等張食塩水液または滅菌注射溶液が、非経口、鼻腔内または眼球内投与に用いられる。

【0087】

したがって、静脈経路で注射できる水溶液を調製するために、共溶媒、例えば、エタノールのようなアルコールまたはポリエチレングリコールもしくはポリプロピレングリコールのようなグリコール、およびポリソルベート80またはポロキサマー188のような親水性界面活性剤を使用することができる。筋内注射用油性溶液を調製するために、有効成分はトリグリセリドまたはグリセリルエーテルで溶解することができる。

局所内適用には、クリーム剤、軟膏、ゲル剤、洗眼薬または噴霧剤を用いることができる。

多層形態または有効成分がアルコール性の溶液中にあるレザバーを有する形態でのパッチおよび噴霧剤を経皮投与に用いることができる。

【0088】

例えばソルビタントリオレートまたはオレイン酸ならびにトリクロロフルオロメタン、ジクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、フレオン代替物または生物学的に相溶性を有する他のいかなる高圧ガスを含むエアゾールが、吸入による投与に用いられる；散剤の形態の、有効成分のみを含むか、または賦形剤と組み合わせた系も用いることができる。

有効成分はシクロデキストリン、例えば、 α -、 β -もしくは γ -シクロデキストリンまたは2-ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリンとの複合体の形態であってもよい。

有効成分は、任意に1以上の担体または添加剤と共に、マイクロカプセルまたはマイクロスフィアの形態で製剤化することができる。

【0089】

慢性治療の場合において有用な持効性放出の形態のうち、インプラントを用いることができる。これらは、油性懸濁剤の形態または等張性媒体のマイクロスフィアの懸濁剤の形態で調製することができる。

各1回投与量単位において、式(I)の有効成分は予想される1日の用量に適した量で存在する。通常、各1回投与量単位は1回投与量および計画された投与のタイプ、例えば錠剤、ゲルカプセル剤等、サッシュ、アンプル、シロップ剤等および点眼剤に従い適宜調整され、1回投与量単位は1日1~4回投与され、有効成分0.1~1000mg、好ましくは0.5~250mgを含む。

【0090】

これら1回投与量は平均的な状況の例であるが、より高いまたは低い1回投与量が適当である特定な場合もあり、そのような1回投与量も本発明の一部を形成する。通常の慣例に従い、各患者に適当な1回投与量は投与の方法、該患者の年齢、体重および感応に応じて医者により決定される。

本発明の組成物は、式(I)の化合物または医薬的に許容される塩、その溶媒和物および/もしくは水和物と共に、上述の障害または疾患の治療に有用であろう他の有効成分を含むことができる。

【0091】

従って、本発明の主題は幾つかの有効成分、そのうち一つは本発明による化合物である、を組み合わせる含む医薬組成物でもある。

従って、本発明によれば、CRF受容体に作用する化合物と組み合わせる本発明による化合物を含む医薬組成物も製造することができる。

本発明による化合物もまた、獣医学的使用のための組成物を製造するために用いることもできる。

次の製造例および実施例は本発明を説明するためのものであり、制限するものではない。

【0092】

次の略語は製造例および実施例中で用いられる。

エーテル: ジエチルエーテル

イソエーテル: ジイソプロピルエーテル

DMF: N,N-ジメチルホルムアミド

THF: テトラヒドロフラン

DCM: ジクロロメタン

EtOAc: 酢酸エチル

DIPEA: ジイソプロピルエチルアミン

TFA: トリフルオロ酢酸

Boc: tert-ブトキシカルボニル

Cbz: ベンジルオキシカルボニル

BOP: ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート

DCC: 1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド

HOBt: 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物

【0093】

PS-トリシアミン: アルゴノート・テクノロジー(Argonaut Technologie)から販売され、樹脂1 g当たりアミン官能基を3.62ミリモル含み、ジビニルベンゼンで1%架橋されたトリス(2-アミノエチル)アミンポリスチレン。

m.p.: 融点

RT: 室温

b.p.: 沸点

HPLC: 高速液体クロマトグラフィー

プロトン磁気共鳴(^1H NMR)スペクトルはDMSO- d_6 中、参照としてDMSO- d_6 のピークを用いて、200 MHzで記録する。

ケミカルシフト δ は100万分の1(ppm)で表わされる。観測されたシグナルは次の

ように表わされる：s：シングレット；bs：ブロードシングレット；d：ダブルレット；dd：ダブルダブルレット；t：トリプレット；q：カルテット；m：解析できないピーク；mt：マルチプレット。

質量スペクトルは M^+ 値で示す。

【0094】

製造例

式(IV)の化合物の製造

製造例1.1

3,5-ジクロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

(IV)： $R_1 = Cl$ ； $R_2 = H$ ； $R_3 = OCH_3$ ； $R_4 = H$ ； $Hal = Cl$

A) 5-クロロ-3-ヒドロキシ-3-(2-メトキシフェニル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

この化合物は、国際特許公開WO 95/18105号に開示されている方法に従って製造される。2-メトキシフェニルマグネシウムブロマイドの溶液は、エーテル35 ml中のマグネシウム16 gおよび1-ブロモ-2-メトキシベンゼン124 gのエーテル(175 ml)溶液から製造される。この溶液をアルゴン雰囲気下に、あらかじめ氷浴中で冷却したTHF 250 ml中の5-クロロ-1H-インドール-2,3-ジオン30 gの混合物に滴下し、次いで、混合物を、温度がRTに戻る間攪拌しながら放置する。RTで1時間攪拌した後、反応混合物を NH_4Cl の飽和溶液にゆっくり注ぎ、THFを真空下に留去する。生じた析出物をスピンドル取し、イソエーテルで洗浄する。期待された生成物42 gを得、さらに精製せずに次の工程で用いる。

【0095】

B) 3,5-ジクロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

この化合物は、国際特許公開WO 95/18105号に開示されている方法に従って製造される。DCM 105 ml中の上記の工程で得られた化合物12.71 gの混合物を0℃に冷却し、ピリジン5.3 mlを加え、引き続きチオニルクロライド4.9 mlを加える。30分間攪拌後、水を反応混合物に加え、DCMを真空下に留去する。生じた析出物をスピンドル取し、3回水洗し、次いで、3回イソエーテルで洗浄して乾燥する。期待された生成物13.66 gを得、さらに精製せずに用いる。

【0096】

製造例 1.2

3-ブromo-5-クロロ-3-(2-クロロフェニル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン
(IV): $R_1 = Cl$; $R_2 = H$; $R_3 = Cl$; $R_4 = H$; $Hal = Br$

この化合物は、国際特許公開WO 95/18105号で開示された製造例2の工程A)、B)およびC)の方法に従って製造される。

【0097】

製造例 1.3

3-クロロ-5-メチル-3-(2-メトキシフェニル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

(IV): $R_1 = CH_3$; $R_2 = H$; $R_3 = OCH_3$; $R_4 = H$; $Hal = Cl$

A) 5-メチル-3-ヒドロキシ-3-(2-メトキシフェニル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

2-メトキシフェニルマグネシウムブロマイドの溶液は、THF 15 ml中のマグネシウム6.8 gおよび1-ブromo-2-メトキシベンゼン52.5 gのTHF (75 ml)溶液から製造される。この溶液を、アルゴン雰囲気下、THF 80 ml中の5-メチル-1H-インドール-2,3-ジオン8.9 gの混合物にRTで滴下し、次いで3時間還流する。RTに冷却した後、 NH_4Cl の飽和溶液を反応混合物に加え、生じる混合物をEtOAcで3回抽出し、合わせた有機相を2回水洗し、 $NaCl$ の飽和溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥して溶媒を部分的に濃縮する。生じた析出物をスピンドル取し、期待された生成物9 gを得る。

【0098】

B) 3-クロロ-5-メチル-3-(2-メトキシフェニル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

DCM 15 ml中の上記の工程で得られた化合物2 gの混合物を0℃に冷却し、ピリジン0.82 mlを加え、引き続きチオニルクロライド0.76 mlを加える。20分間攪拌した後、水を反応媒体に加え、DCMを真空下に留去する。水相をEtOAcで抽出し、有機相を水洗し、 $NaCl$ の飽和溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥して、溶媒を真空下に留去する。DCM/イソエーテル混液から結晶化後に期待された生成物1.5 gを得る

。

【0099】

製造例 1.4

3-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-5-トリフルオロメトキシ-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

(IV): $R_1 = \text{OCF}_3$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{OCH}_3$; $R_4 = \text{H}$; $\text{Hal} = \text{Cl}$

A) 3-ヒドロキシ-3-(2-メトキシフェニル)-5-トリフルオロメトキシ-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

2-メトキシフェニルマグネシウムブロマイドの溶液は、エーテル4 ml中のマグネシウム1.9 g、および1-ブロモ-2-メトキシベンゼン14.54 gのエーテル(21 ml)溶液から製造される。この溶液をアルゴン雰囲気下に、あらかじめ氷浴中で冷却したTHF 26 ml中の5-トリフルオロメトキシ-1H-インドール-2,3-ジオン5 gの混合物に滴下し、次いで、エーテルの還流点で1時間30分間加熱し、RTまで冷却する。反応混合物を NH_4Cl の飽和溶液にゆっくり注ぎ、EtOAcで抽出し、有機相を K_2CO_3 の5%溶液で洗浄し、水洗し、 NaCl の飽和溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥して溶媒を真空下に留去する。期待された生成物2.8 gを得る。

【0100】

B) 3-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-5-トリフルオロメトキシ-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

DCM 20 ml中の上記の工程で得られた化合物2 gの混合物を0 °Cに冷却し、ピリジン0.7 gを加え、引き続きチオニルクロライド1.05 gを加えて、混合物を15分間攪拌する。反応混合物を容量10 mlまで濃縮し、この溶液を、この形態で製造例3.9および3.10に用いる。

【0101】

製造例 1.5

3,5-ジクロロ-3-(2-メトキシフェニル)-6-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

(IV): $R_1 = \text{Cl}$; $R_2 = 6\text{-CH}_3$; $R_3 = \text{OCH}_3$; $R_4 = \text{H}$; $\text{Hal} = \text{Cl}$

A) 2-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ酢酸エチル

1-ブロモ-2-メトキシベンゼン 27 gのエーテル(270 ml)溶液を -70°C に冷却し、アルゴン雰囲気下に、*n*-ブチルリチウムの1.6 Mペンタン溶液90 mlを滴下し、次いで混合物を45分間攪拌する。シュウ酸ジエチル78 mlをすばやく加え、混合物を、温度がRTに戻る間攪拌する。RTで1時間攪拌した後、 NH_4Cl の飽和溶液を反応混合物に加え、静置により相を分離する。水相をエーテルで抽出し、合わせた有機相を水洗し、 NaCl の飽和溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥して、溶媒を真空下に留去する。過剰のシュウ酸ジエチルを真空蒸留により除去する(2000 Paでb.p. = 87°C)。生じた生成物を、DCM/ヘキサン(50/50; v/v)混液、次いで、DCMで溶出するシリカゲルのクロマトグラフにかける。得られた生成物を真空蒸留により精製する。期待された生成物13 gを得る; 3 Paでb.p. = 110°C 。

【0102】

B) 5-クロロ-3-ヒドロキシ-3-(2-メトキシフェニル)-6-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

a) 4-クロロ-3-メチルフェニルカルバミン酸 *tert*-ブチル

ジオキサン50 ml中の4-クロロ-3-メチルアニリン10 gおよびジ-*tert*-ブチルジカーボネート15.26 gの混合物を、RTで24時間攪拌する。反応混合物を真空下に濃縮し、残渣をDCM/ヘキサン混液(50/50; v/v)~(70/30; v/v)の勾配で溶出するシリカゲルのクロマトグラフにかける。期待された生成物5.6 gを得、さらに精製せずに用いる。

【0103】

b) 4-クロロ-3-メチルフェニルカルバミン酸 *tert*-ブチル5 gのエーテル(45 ml)溶液を -70°C に冷却し、アルゴン雰囲気下に、*tert*-ブチルリチウムの1.5 Mペンタン溶液30 mlを滴下し、混合物を1時間攪拌し、その間温度が -10°C に上がり、 -10°C で1時間45分間攪拌する。反応混合物を -70°C に冷却し、工程Aで得られた化合物5 gのTHF (25 ml)溶液を滴下し、その混合物を1時間攪拌し、一方温度が -30°C まで上がり、次いで、終夜攪拌してその間温度がRTに戻る。 Na_4Cl の飽和溶液を反応混合物に加え、THFを留去し、得られる水相をEtOAcで3回抽出し、有機相を水洗し、 NaCl の飽和溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を部分的に留去して結晶性物質をスピロー取する。期待された生成物2.6 gを得る; m.p. = $254\sim 2$

56 °C。

【0104】

C) 3,5-ジクロロ-3-(2-メトキシフェニル)-6-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

DCM 20 ml中の工程Bで得られた化合物1.25 gの混合物を0 °Cに冷却し、ピリジン0.51 mlを加え、引き続きチオニルクロライド0.47 mlを加え、そして、温度をRTに戻した後、混合物を1時間攪拌する。水およびDCMを反応混合物に加え、そして、静置により相を分離した後、有機相を4回水洗し、 Na_2SO_4 で乾燥して容量20 mlまで真空下に濃縮し、この溶液を、この形態で製造例3.11および3.12または3.31で用いる。

【0105】

製造例 1.6

3-クロロ-3-(2-クロロフェニル)-5,6-ジメチル-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

(IV): $\text{R}_1 = \text{CH}_3$; $\text{R}_2 = 6\text{-CH}_3$; $\text{R}_3 = \text{Cl}$; $\text{R}_4 = \text{H}$; $\text{Hal} = \text{Cl}$

A) N-(3,4-ジメチルフェニル)-D,L-2-クロロマンデルアミド

ディーン・スターク装置を用いて生じる水を同時に除去しながら、1,2-ジクロロベンゼン250 ml中の3,4-ジメチルアニリン50 gおよびD,L-2-クロロマンデル酸76.5 gの混合物を、227 °Cで7時間加熱する。反応混合物をその容量の半分まで真空下に濃縮し、RTで放置して結晶化させる。結晶性物質をスピンドルで過し、イソエーテルで洗浄する。期待された生成物89.42 gを得、その試料をDCM/イソエーテル混液から再結晶する; m.p. = 172~173 °C。

【0106】

B) 3-(2-クロロフェニル)-5,6-ジメチル-1,3-ジヒドロインドール-2-オン

95% 硫酸100 mlを-10 °Cに冷却し、発煙硫酸(65% 発煙硫酸) 12 mlを30分間にわたり滴下し、混合物を攪拌し、一方、温度が+10 °Cに上がる。混合物を再び0 °Cに冷却し、前の段階で得られた化合物23.8 gを10分間にわたり少しずつ加え、得られる混合物を攪拌し、一方温度が上がり、29 °Cで安定する。RTで2時間攪拌した後、反応混合物を氷に注ぎ、生じる沈殿物をスピンドルで取り出す。沈殿物を

DCM 1000 mlおよびTHF 200 mlに溶解し、固体の K_2CO_3 を加えることによりpHを2にし、この混合物をろ過してろ液を真空下に濃縮する。残渣を、DCM/EtOAc/THFの混液(90/10/5; v/v/v)~(80/20/5; v/v/v)の勾配で溶出するシリカゲルのカラムにかける。期待された生成物7.72 gを得る; m.p. = 231 °C。

【0107】

C) 3-(2-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-5,6-ジメチル-1,3-ジヒドロインドール-2-オン

60%油中水素化ナトリウム0.65 gを、アルゴン雰囲気下に、上記の工程で得られた化合物4 gのTHF (70 ml)溶液にRTで加える。ガスの発生が終わった後、二硫化ジメチル1.7 mlを加え、反応混合物中にRTで4時間、気流を泡立たせる。反応混合物を水に注ぎ、THFを真空下に濃縮し、水相をEtOAcで抽出し、有機相を水洗し、NaClの飽和溶液で洗浄して Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を部分的に真空下に濃縮して、生じる結晶性物質をスピンろ取する。期待された生成物3.3 gを得る; m.p. = 251~253 °C。

【0108】

D) 3-クロロ-3-(2-クロロフェニル)-5,6-ジメチル-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

DCM 7 ml中の上記の工程で得られた化合物1 gの懸濁液を0 °Cに冷却し、ピリジン0.4 mlを加え、引き続きチオニルクロライド0.37 mlを加えて、混合物を30分間攪拌する。反応混合物を、DCM 30 mlを加えることにより希釈し、有機相を水20 mlで水洗し、 Na_2SO_4 で乾燥して、溶媒を真空下、40 °C以下の温度で部分的に濃縮する。この溶液を、この形態で製造例3.13および3.14で用いる。

【0109】

製造例 1.7

3,5-ジクロロ-3-(2,3-ジメトキシフェニル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

(IV): $R_1 = Cl$; $R_2 = H$; $R_3 = OCH_3$; $R_4 = 3-OCH_3$; Hal = Cl

A) 2-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ酢酸エチル

エーテル160 ml中の1,2-ジメトキシベンゼン27.6 gの混合物を-40 °Cに冷却し

、*n*-ブチルリチウムの1.6 Mヘキサン溶液250 mlを滴下して、次いで混合物を24時間攪拌し、一方温度がRTに戻る。反応混合物を-20℃に冷却し、シュウ酸ジエチル136 mlをすばやく加えて、混合物を攪拌し、一方温度がRTに戻る。RTで30分間攪拌した後、反応混合物をNH₄Clの飽和溶液に注ぎ、相を静置により分離し、水相をエーテルで抽出し、合わせた有機相を2回水洗し、Na₂SO₄で乾燥して、溶媒を真空下に留去する。過剰のシュウ酸ジエチルを真空下に蒸留により除去する(2400 Paでb.p. = 90℃)。生じた粗生成物を、ヘプタン/イソエーテル(90/10; v/v)混液で溶出するシリカゲルクロマトグラフにかける。期待された生成物25 gを得、さらに精製せずに次の工程で用いる。

【0110】

B) 5-クロロ-3-ヒドロキシ-3-(2,3-ジメトキシフェニル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

a) 4-クロロフェニルカルバミン酸tert-ブチル

ジオキサン60 ml中の4-クロロアニリン12.7 gおよびジ-tert-ブチルジカーボネート22 gの混合物をRTで24時間攪拌する。反応混合物を真空下に濃縮し、残渣をペンタン中に取り、生じる沈殿物をスピンドル取して乾燥する。期待された生成物22.5 gを得る。

【0111】

b) エーテル100 ml中の4-クロロフェニルカルバミン酸tert-ブチル11.4 gの混合物を-40℃に冷却し、乾燥窒素の雰囲気下に、tert-ブチルリチウム1.5 Mのペンタン溶液80 mlを滴下し、混合物を-20℃で3時間攪拌する。反応混合物を-40℃に冷却し、工程Aで得られた化合物14 gのTHF(50 ml)溶液を1時間にわたり加え、混合物をRTで4日間攪拌する。反応混合物をNH₄Clの飽和溶液に注ぎ、生じる沈殿物をスピンドル取して乾燥する。期待された生成物10.2 gを得、さらに精製せずに次の工程で用いる。

【0112】

C) 3,5-ジクロロ-3-(2,3-ジメトキシフェニル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

DCM 50 ml中の工程Bで得られた化合物2 gの混合物に、RTで、ピリジン0.8 ml

、次いで、チオニクロライド1.2 mlを加え、混合物を溶解が完結するまで搅拌する。反応混合物を1N HCl溶液で洗浄し、次いで、2回水洗し、 Na_2SO_4 で乾燥して溶媒を真空下に留去する。残渣を、DCM/EtOAc混液(95/5; v/v)で溶出するシリカゲルクロマトグラフにかける。期待された生成物1.2 gを得、精製することなく次の工程で用いる。

【0113】

製造例 1.8

3,5-ジクロロ-3-(2-メトキシフェニル)-6-トリフルオロメチル-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

(IV): $R_1 = \text{Cl}$; $R_2 = 6\text{-CF}_3$; $R_3 = \text{OCH}_3$; $R_4 = \text{H}$; $\text{Hal} = \text{Cl}$

A) 5-クロロ-3-ヒドロキシ-3-(2-メトキシフェニル)-6-トリフルオロメチル-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

a) 4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニルカルバミン酸tert-ブチル

この化合物は、製造例 1.5の工程B a)に記載の方法に従って、ジオキサン中、4-クロロ-3-トリフルオロメチルアニリンおよびジ-tert-ブチルジカーボネートから製造される。期待された生成物が油の形態で得られ、それは結晶化する; m.p. = 90 °C。

【0114】

b) 4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニルカルバミン酸tert-ブチル 4 gのエーテル(30 ml)溶液を-70 °Cに冷却し、アルゴン雰囲気下に、tert-ブチルリチウム 1.5 Mのペンタン溶液22 mlを滴下し、混合物を1時間搅拌し、一方温度が-10 °Cに上がり、-10 °Cで2時間30分間搅拌する。反応混合物を-70 °Cに冷却し、製造例 1.5の工程Aで得られた化合物3.05 gのTHF (15 ml)溶液を滴下し、混合物を1時間搅拌し、一方温度が-30 °Cに上がり、次いで、16時間搅拌し、一方温度がRTに戻る。 NH_4Cl の飽和溶液を反応混合物に加え、エーテルおよびTHFを留去し、生じた水相をEtOAcで抽出し、有機相を水洗し、 NaCl の飽和溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥して溶媒を真空下に留去する。残渣を、DCM、次いでDCM/EtOAc (90/10; v/v)混液で溶出するシリカゲルクロマトグラフにかける。イソエーテル/ヘキサン混液から結晶化後に、期待の生成物1.48 gを得る; m.p. = 230~231 °C。

【0115】

B) 3,5-ジクロロ-3-(2-メトキシフェニル)-6-トリフルオロメチル-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

DCM 8 ml中の工程Aで得られた化合物1.3 gの懸濁液を0℃に冷却し、ピリジン 0.43 ml、次いで、チオニルクロライド0.4 mlを加え、混合物を15分間攪拌する。反応混合物を3回水洗し、有機相をNa₂SO₄で乾燥して、溶媒を、容量10 mlに至るまで、真空下に部分的に留去する。この溶液を、この形態で製造例3.17および3.18で用いる。

【0116】

製造例 1.9

3,5-ジクロロ-3-(2-クロロフェニル)-6-メトキシ-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

(IV): R₁ = Cl; R₂ = 6-OCH₃; R₃ = Cl; R₄ = H; Hal = Cl

A) 4-クロロ-3-メトキシアニリン

MeOH 150 mlおよびTHF 200 ml中の2-クロロ-5-ニトロアニソール36 gおよびラネー(登録商標)ニッケルの混合物をパール(Parr)の装置中、35℃、1.3パールの圧力下で4時間水素添加する。触媒をセライト(登録商標)でろ別し、ろ液を真空下に濃縮する。期待された生成物28 gを得、さらに精製せずに用いる。

【0117】

B) N-(4-クロロ-3-メトキシフェニル)-D,L-2-クロロマンデルアミド

ディーン・スターク装置を用いて生じる水を同時に除去しながら、1,2-ジクロロベンゼン128 ml中の上記の工程で得られた化合物28 gおよびD,L-2-クロロマンデル酸33.13 gの混合物を、230℃で4時間加熱する。反応混合物を真空下に部分的に濃縮し、放置して結晶化させる。生じた結晶性物質をスピンドルで取り出し、イソエーテルで洗浄する。期待された生成物40 gを得る。

【0118】

C) 5-クロロ-3-(2-クロロフェニル)-6-メトキシ-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

上記の工程で得られた化合物40 gをポリリン酸550 gに速やかに加え、次いで

混合物を、60℃で8時間加熱し、終夜撹拌しながら放置し、一方温度がRTに戻る。氷水を反応混合物に加え、生じた沈殿物をスピンドル取し、水洗する。沈殿物をEtOAc中に取り、スラリーにした後、得られる白色の生成物をスピンドル取し、イソエーテルで洗浄する。期待された生成物17.2 gを得る；m.p. = 243-247℃。

【0119】

D) 5-クロロ-3-(2-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-6-メトキシ-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

60% 油中水素化ナトリウム2.56 gを、アルゴン雰囲気下に、上記の工程で得られた化合物17.2 gのTHF (220 ml)溶液にRTで加える。ガスの発生が完結した後、二硫化ジメチル6.85 gを加え、空気を反応混合物中で泡立て、混合物をRTで72時間撹拌する。水を反応混合物に加え、THFを真空下に留去し、残った水相をEtOAcで抽出し、有機相を水洗し、NaClの飽和溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥して溶媒を真空下に留去する。得られた生成物をDCMに溶解し、溶媒を部分的に濃縮し、生成物を結晶化させ、生じた結晶性物質をスピンドル取する。期待された生成物6 gを得る；m.p. = 237~240℃。

【0120】

E) 3,5-ジクロロ-3-(2-クロロフェニル)-6-メトキシ-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

DCM 20 ml中の上記の工程で得られた化合物1.5 gの懸濁液を氷浴中で冷却し、ピリジン0.375 ml、次いで、チオニルクロライド0.33 mlを加え、混合物を30分間撹拌する。反応の終点で、DCM中に沈殿した期待された生成物が得られ、この懸濁液を、製造例 3.19および3.20で直接用いる。

【0121】

製造例 1.10

3,6-ジクロロ-3-(2-メトキシフェニル)-5-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

(IV): R₁ = CH₃; R₂ = 6-Cl; R₃ = OCH₃; R₄ = H; Hal = Cl

A) 6-クロロ-5-メチル-3-メチルチオ-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンおよび4-クロロ-5-メチル-3-メチルチオ-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

塩素8.5 mlを -70°C に冷却したDCM 320 ml中に導入し、引き続き、メチルチオ酢酸エチル24 mlのDCM (60 ml)溶液を -70°C で、20分間にわたり加え、混合物を -70°C で15分間攪拌する。次いで、3-クロロ-4-メチルアニリン52.64 gのDCM (100 ml)溶液を、 -70°C で30分間にわたり加え、 -70°C で1時間45分間攪拌する。最後に、トリエチルアミン41.3 mlを -70°C で加え、混合物を1時間攪拌し、一方、温度がRTに戻る。反応混合物を水250 mlで2回洗浄し、有機相を MgSO_4 で乾燥して溶媒を真空下に留去する。残渣を、エーテル600 mlおよび2N HCl 130 mlの混液中に取り、RTで72時間攪拌する。不溶生成物をろ別し、ろ液の相を静置により分離し、有機相を2回水洗し、 MgSO_4 で乾燥して溶媒を真空下に留去する。残渣を、DCM、次いで、DCM/EtOAc (85/15; v/v)混液で溶出するシリカゲルクロマトグラフにかける。得られる混合物を、DCM、次いで、DCM/EtOAc (95/5; v/v)混液で溶出するシリカゲルクロマトグラフに再度かける。2つの異性体が分離される。

- より極性が低い6-クロロ-5-メチル-3-メチルチオ-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン1.16 gが得られる。
- より極性が高い4-クロロ-5-メチル-3-メチルチオ-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン0.72 gが得られる。

【0122】

E) 6-クロロ-5-メチル-1H-インドール-2,3-ジオン

四塩化炭素100 ml中の上記の工程で得られた6-クロロ-5-メチル-3-メチルチオ-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン1.16 gおよびN-クロロスクシンイミド0.681 gの混合物を1時間還流する。反応混合物を真空下に濃縮し、残渣を、THF 80 mlおよび水20 mlの混液中に取り、次いで、16時間還流する。THFを真空下に留去し、残る水相をEtOAcで抽出し、有機相を水洗し、NaClの飽和溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥して溶媒を真空下に留去する。残渣をDCM、次いで、DCM/EtOAc混液の勾配で(85/15; v/v)に至るまで溶出するシリカゲルクロマトグラフにかける。期待された生成物0.793 gを得る; m.p. = 264°C 。

【0123】

C) 6-クロロ-3-ヒドロキシ-3-(2-メトキシフェニル)-5-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

2-メトキシフェニルマグネシウムブロマイドの溶液は、エーテル1.5 ml中のマグネシウム0.687 g、および1-ブロモ-2-メトキシベンゼン5.35 gのエーテル(7.5 ml)溶液から製造される。この溶液を、アルゴン雰囲気下に、あらかじめ氷浴中で冷却したTHF 14 ml中の上記の工程で得られた化合物1.4 gの混合物に滴下し、混合物を攪拌し、一方温度がRTに戻る。RTで1時間攪拌した後、反応混合物をNH₄Clの飽和溶液にゆっくり注ぎ、THFを真空下に留去し、水相をEtOAcで抽出し、有機相を水洗し、NaClの飽和溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥してEtOAcを真空下に留去する。残渣を、DCM、次いで、DCM/MeOH (98/2; v/v)混液で溶出するシリカゲルクロマトグラフにかける。THF/MeOH混液から結晶化後に、期待された生成物1.6 gを得る; m.p. = 266 °C。

【0124】

D) 3,6-ジクロロ-3-(2-メトキシフェニル)-5-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

DCM 15 ml中の上記の工程で得られた化合物2.5 gの懸濁液を氷浴中で冷却し、ピリジン1 ml、次いで、チオニルクロライド1.09 mlを加え、混合物を2時間攪拌する。反応混合物を容量10 mlに至るまで真空下に部分的に濃縮し、この溶液を、この形態で製造例 3.21および3.22で用いる。

【0125】

製造例 1.11

3-ブロモ-5,6-ジクロロ-3-(2-クロロフェニル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

(IV): R₁ = Cl; R₂ = 6-Cl; R₃ = Cl; R₄ = H; Hal = Br

この化合物は国際特許公開WO 95/18105号に開示されている製造例の7の工程A)、B)およびC)の方法に従って製造される。

【0126】

製造例 1.12

3,5-ジクロロ-3-(2-エトキシフェニル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

(IV): R₁ = Cl; R₂ = H; R₃ = OCH₂CH₃; R₄ = H, Hal = Cl

A) 1-ブロモ-2-エトキシベンゼン

2-ブロモフェノール17.5 g、硫酸ジエチル66 mlおよびNaOHの10%溶液170 mlの混合物を2時間還流する。反応混合物をRTに冷却した後、EtOAcで抽出し、有機相を2N NaOH溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥して溶媒を真空下に留去する。期待された生成物19.6 gを得る。

【0127】

B) 5-クロロ-3-(2-エトキシフェニル)-3-ヒドロキシ-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

2-エトキシフェニルマグネシウムブロマイドの溶液を、エーテル10 ml中のマグネシウム2.2 g、および上記の工程で得られた化合物16.5 gのエーテル(40 ml)溶液から製造する。この溶液を、窒素雰囲気下に、反応媒体の温度を35℃以下に保ちながら、THF 20 ml中の5-クロロ-1H-インドール-2,3-ジオン5 gの混合物に滴下する。RTで2時間攪拌した後、反応混合物を2N HCl 200 ml中に注ぎ、その混合物をEtOAcで抽出し、有機相を Na_2SO_4 で乾燥して溶媒を真空下に留去する。残渣を熱いイソエーテル中に取り、放置して結晶化させる。生じた結晶性物質をスピナー取し、イソエーテルで洗浄して乾燥する。期待された生成物5.7 gを得る; m.p. = 251℃。

【0128】

C) 3,5-ジクロロ-3-(2-エトキシフェニル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン
チオニルクロライド1 mlを、DCM 50 ml中の上記の工程で得られた化合物3 gおよびピリジン2 mlの混合物に、RTで加え、その混合物をRTで1時間攪拌する。反応混合物を、DCMで溶出するシリカゲルクロマトグラフにかける。イソエーテルから結晶化後に、期待された生成物2.4 gを得る; m.p. = 198℃。

【0129】

製造例 1.13

3,5-ジクロロ-3-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

(IV): $\text{R}_1 = \text{Cl}$; $\text{R}_2 = \text{H}$; $\text{R}_3 = \text{OCF}_3$; $\text{R}_4 = \text{H}$, Hal = Cl

A) 5-クロロ-3-ヒドロキシ-3-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

1-ブromo-2-トリフルオロメトキシベンゼン25 gのエーテル(130 ml)溶液を、エーテル20 ml中のマグネシウム2.8 gの混合物に滴下し、一度還流が始まったらそれを維持する。添加の終点で、混合物を1時間還流する。次いで、THF 100 ml中の5-クロロ-1H-インドール-2,3-ジオン7.5 gの混合物を、40 °C以下の温度で加え、引き続き1時間還流する。RTに冷却した後、反応混合物を、氷/濃HClの混合物に注ぎ、得られる混合物をEtOAcで抽出し、有機相を水洗し、1N NaOH溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥して溶媒を減圧下に蒸発させる。DCM/イソエーテル混液(20/80; v/v)から結晶化後に、期待された生成物6.5 gを得る; m.p. = 214 °C。

【0130】

B) 3,5-ジクロロ-3-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

チオニルクロライド0.7 mlを、DCM 20 ml中の上記の工程で得られた化合物2.7 gおよびピリジン1 mlの混合物に、20 °C以下の温度で加え、その混合物を1時間搅拌する。反応混合物を2回水洗し、有機相をNa₂SO₄で乾燥して溶媒を真空下に留去する。イソエーテルから結晶化後に、期待された生成物1.8 gを得る; m.p. = 185 °C。

【0131】

製造例 1.14

3,5-ジクロロ-3-(2,3-ジフルオロフェニル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

(IV): R₁ = Cl; R₂ = H; R₃ = F; R₄ = 3-F; Hal = Cl

A) 5-クロロ-3-(2,3-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

1,2-ジフルオロベンゼン5.6 gのエーテル(50 ml)溶液を-10 °Cに冷却し、n-ブチルリチウムの1.6 Mヘキサン溶液31 mlを滴下し、混合物を-10 °Cで2時間搅拌する。反応混合物を-50 °Cに冷却し、5-クロロ-1H-インドール-2,3-ジオン4 gのTHF (40 ml)溶液を加え、生じた混合物を12時間搅拌し、一方、温度がRTに戻る。反応混合物を、濃HCl/氷/水の混合物に注ぎ、生じた混合物をEtOAcで抽出し、有機相を1N NaOH溶液で洗浄し、水洗し、Na₂SO₄で乾燥して溶媒を真空下に留去

する。イソエーテルから結晶化後に、期待された生成物2.8 gを得る；m.p. = 248 °C。

【0132】

B) 3,5-ジクロロ-3-(2,3-ジフルオロフェニル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

チオニルクロライド0.9 mlを、DCM 30 ml中の上記の工程で得られた化合物2.8 gおよびピリジン1 mlの混合物に加え、混合物をRTで1時間攪拌する。反応混合物を2回水洗し、 Na_2SO_4 で乾燥して溶媒を真空下に留去する。残渣を、DCMで溶出するシリカゲルクロマトグラフにかける。期待された生成物0.9 gを得る。

【0133】

製造例 1.15

3,5-ジクロロ-3-(2,4-ジメトキシフェニル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

(IV): $\text{R}_1 = \text{Cl}$; $\text{R}_2 = \text{H}$; $\text{R}_3 = \text{OCH}_3$; $\text{R}_4 = 4\text{-OCH}_3$; $\text{Hal} = \text{Cl}$

A) 5-クロロ-3-ヒドロキシ-3-(2,4-ジメトキシフェニル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

2,4-ジメトキシフェニルマグネシウムブロマイドの溶液を、THF 10 ml中のマグネシウム2.2 g、および1-ブロモ-2,4-ジメトキシベンゼン18 gのTHF (40 ml)溶液から製造する。この溶液を、THF 50 ml中の5-クロロ-1H-インドール-2,3-ジオン5 gの混合物に30 °Cの温度で滴下し、次いで、その混合物を2時間還流する。反応混合物をRTに冷却し、 NH_4Cl の飽和溶液に注ぎ、この混合物をEtOAcで抽出し、有機相を水洗し、 Na_2SO_4 で乾燥して溶媒を真空下に留去する。熱いイソエーテルから結晶化後に、期待された生成物7.2 gを得る。

【0134】

B) 3,5-ジクロロ-3-(2,4-ジメトキシフェニル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

DCM 20 ml中の上記の工程で得られた化合物2.5 gおよびピリジン0.6 mlを10 °C以下に冷却し、チオニルクロライド0.6 mlを滴下し、混合物を15分間攪拌する。反応混合物を2回水洗し、 Na_2SO_4 で乾燥して溶媒を真空下に留去する。期待さ

れた生成物を得、この形態で製造例 3.38および3.39で用いる。

【0135】

製造例 1.16

3,5-ジクロロ-3-(1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

(IV): $R_1 = Cl$; $R_2 = H$; $R_3 + R_4 = 2,3-O-CH_2-O$; $Hal = Cl$

A) 4-ブromo-1,3-ベンゾジオキソール

この化合物は、Tetrahedron Lett., 1995, 36, 6413-6414に開示されている方法に従って製造される。

【0136】

B) 5-クロロ-3-(1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)-3-ヒドロキシ-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

1,3-ベンゾジオキソール-4-イルマグネシウムブロマイドの溶液は、THF 10 ml中のマグネシウム0.85 g、および上記の工程で得られた化合物6.7 gのTHF (40 ml)溶液から製造される。この溶液を、THF 50 ml中の5-クロロ-1H-インドール-2,3-ジオン3 gの混合物に、40 °C以下の温度で滴下し、次いで、生じた混合物を1時間攪拌する。反応混合物を NH_4Cl の飽和溶液に注ぎ、得られる混合物をEtOAcで抽出し、有機相を水洗し、 Na_2SO_4 で乾燥して溶媒を真空下に留去する。DCMから結晶化後に、期待された生成物1.12 gを得る；m.p. = 271 °C。

【0137】

C) 3,5-ジクロロ-3-(1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

チオニルクロライド0.3 mlを、25 °C以下の温度で、DCM 20 ml中の上記の工程で得られた化合物1.1 gおよびピリジン0.4 mlの混合物に加え、この混合物を30分間攪拌する。反応混合物を2回水洗し、有機相を Na_2SO_4 で乾燥して溶媒を真空下に留去する。DCMから結晶化後に、期待された生成物0.62 gを得る；m.p. = 241 °C。

【0138】

製造例 1.17

3,5,6-トリクロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

(IV): $R_1 = \text{Cl}$; $R_2 = 6\text{-Cl}$; $R_3 = \text{OCH}_3$; $R_4 = \text{H}$; $\text{Hal} = \text{Cl}$

A) 5,6-ジクロロ-1H-インドール-2,3-ジオン

この化合物は、J. Am. Chem. Soc., 1946, 68, 2697-2703に記載されている方法に従うか、またはJ. Org. Chem., 1952, 17, 149-156に記載されている方法に従って製造される。

【0139】

B) 5,6-ジクロロ-3-ヒドロキシ-3-(2-メトキシフェニル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

1-ブromo-2-メトキシベンゼン5.57 gを、いくつかのヨウ素の結晶を含むエーテル15 ml中のマグネシウム0.72 gの懸濁液に滴下し、一度還流が始まったらそれを維持する。添加の終点で、混合物を2時間還流する。THF 30 ml中の5,6-ジクロロ-1H-インドール-2,3-ジオン2.7 gの懸濁液を、次いで加え、この混合物を30分間還流する。RTに冷却した後、反応混合物を、水/氷/濃HClの混合物中に注ぎ、生じた混合物をEtOAcで抽出し、有機相を Na_2SO_4 で乾燥して溶媒を真空下に留去する。残渣を熱イソエーテル中でスラリーにして生じる沈殿物をスピンドル取りし、エーテルで洗浄する。期待された生成物3 gを得る。

【0140】

C) 3,5,6-トリクロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

DCM 30 ml中の上記の工程で得られた化合物1.5 gの懸濁液を氷浴中で冷却し、ピリジン0.56 mlを加え、引き続きチオニルクロライド0.5 mlを加える。RTで1時間攪拌した後、反応混合物をDCMの添加により希釈し、有機相を中性のpHまで水洗し、 Na_2SO_4 で乾燥して溶媒を真空下に留去する。期待された生成物1.5 gを泡の形態で得、この形態で用いる。

【0141】

式 (V)の化合物の製造。

製造例 2.1 a)

(2S,4R)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-2-ピロリジンカルボキサミド塩酸塩

(V), HCl: $R_5 = N(CH_3)_2$; $R_6 = H$

A) (2S,4R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-2-ピロリジンカルボキサミド

DCM 50 ml中の(2S,4R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ヒドロキシ-2-ピロリジンカルボン酸11.2 gを0℃に冷却し、DIPEA 8.45 ml、次いで、BOP 21.2 gを加え、生じた混合物を10分間攪拌する。次いで、ジメルアミンガスを散布することにより加え、混合物をRTで3時間攪拌する。反応混合物を真空下に、容量20 mlまで部分的に濃縮し、不溶物質をろ別する。ろ液を、DCM/MeOH (94/6; v/v)混液で溶出するシリカゲルクロマトグラフにかけ、得られた生成物をDCM/MeOH(96/4; v/v)混液で溶出するアルミナクロマトグラフに再度かける。期待された生成物11.1 gを得る。

【0142】

B) (2S,4R)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-2-ピロリジンカルボキサミド塩酸塩

HClの4Nエーテル溶液69 ml中の上記の工程で得られた化合物6.9 gの混合物をRTで2時間攪拌する。反応混合物を真空下に濃縮し、残渣をエーテル中に取り、溶媒を真空下に留去し、この操作を数回繰り返す。期待された生成物4 gを得る。

【0143】

製造例 2.1 b)

(2S,4R)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-2-ピロリジンカルボキサミドトリフルオロ酢酸塩

(V), CF_3COOH : $R_5 = N(CH_3)_2$; $R_6 = H$

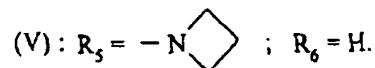
製造例 2.1 a)の工程Aで得られた化合物2.1 gのDCM (5 ml)溶液を0℃に冷却し、トリフルオロ酢酸10 mlを加え、この混合物をRTで2時間攪拌する。反応混合物を真空下に濃縮し、残渣をDCM中に取り、溶媒を真空下に留去し、この操作を数回繰り返す。期待された生成物を得、製造例 3.1および3.2で直接用いる。

【0144】

製造例 2.2

(2S,4R)-2-(アゼチジン-1-イルカルボニル)-4-ヒドロキシピロリジン

【化23】



【0145】

A) (2S,4R)-1-(ベンジルオキシカルボニル)-2-(アゼチジン-1-イルカルボニル)-4-ヒドロキシピロリジン

(2S,4R)-(ベンジルオキシカルボニル)-4-ヒドロキシ-2-ピロリジンカルボン酸 5 gのDCM (50 ml)およびDMF (10 ml)溶液を調製し、HOBT 2.7 g、次いで、DCC 4.15 gを加え、生じた混合物をRTで10分間攪拌する。反応混合物を0℃に冷却し、アゼチジン2 gを加え、この混合物を12時間攪拌し、温度がRTに戻る。生じた沈殿物をろ別し、ろ液をNa₂CO₃の飽和溶液で2回洗浄し、有機相をNa₂SO₄で乾燥して溶媒を真空下に留去する。得られた油状物を、DCM/MeOH (95/5; v/v)混液で溶出するシリカゲルクロマトグラフにかける。期待された生成物2.1 gを得る。

B) (2S,4R)-2-(アゼチジン-1-イルカルボニル)-4-ヒドロキシピロリジン

EtOH 80 ml中の上記の工程で得られた化合物1.8 gおよび10% パラジウム炭素 0.58 gを、大気圧下、RTで終夜水素添加する。触媒をセライト(登録商標)でろ別し、ろ液を真空下に濃縮する。期待された生成物0.9 gを得る。

【0146】

製造例 2.3

(2S,4R)-4-メトキシ-N,N-ジメチル-2-ピロリジンカルボキサミド塩酸塩

(V), HCl: R₅ = N(CH₃)₂; R₆ = CH₃

A) (2S,4R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-メトキシ-N,N-ジメチル-2-ピロリジンカルボキサミド

製造例 2.1 a)の工程Aで得られた化合物6.5 gのTHF (70 ml)溶液を0℃に冷却し、60% 油中水素化ナトリウム1.2 gを少しずつ加え、混合物を0℃で30分間攪拌する。次いで、ヨウ化メチル2.35 mlのTHF (10 ml)溶液を滴下し、混合物を2時間攪拌し、温度がRTに戻る。水5滴を加え、反応混合物を濃HClの添加により中和し、真空下に濃縮する。残った水を、ベンゼンの添加により共沸的に除去し、

得られる混合物を真空下に濃縮する。残渣を、DCM/MeOH (96/4; v/v)混液で溶出するシリカゲルクロマトグラフにかける。期待された生成物6.1 gを得る。

【0147】

B) (2S,4R)-4-メトキシ-N,N-ジメチル-2-ピロリジンカルボキサミド塩酸塩

上記の工程で得られた化合物6.1 gおよびHClの4Nエーテル溶液65 mlの混合物を2時間攪拌する。反応混合物を真空下に濃縮し、残渣をDCM中に取り、溶媒を真空下に留去し、この操作を数回繰り返す。期待された生成物4.45 gを得る。

【0148】

製造例 2.4

(2S,4R)-4-エトキシ-N,N-ジメチル-2-ピロリジンカルボキサミドトリフルオロ酢酸塩

(V), CF_3COOH ; $\text{R}_1 = \text{N}(\text{CH}_3)_2$; $\text{R}_2 = -\text{CH}_2\text{CH}_3$

A) (2S,4R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-エトキシ-2-ピロリジンカルボン酸

60% 油中水素化ナトリウム1.72 gを、窒素雰囲気下に、(2S,4R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ヒドロキシ-2-ピロリジンカルボン酸5 gのTHF (100 ml)溶液に加え、混合物をRTで45分間攪拌する。ヨウ化エチル3.27 gを加え、混合物を3時間還流し、18時間攪拌し、一方温度がRTに戻る。反応混合物を真空下に濃縮し、残渣を KHSO_4 の5%溶液中に取り、EtOAcで抽出し、有機相を Na_2SO_4 で乾燥して溶媒を真空下に留去する。期待された生成物4.5 gを油の形態で得る。

【0149】

B) (2S,4R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-エトキシ-N,N-ジメチル-2-ピロリジンカルボキサミド

トリエチルアミン3.5 g、次いで、BOP 7.6 gを、上記の工程で得られた化合物4.5 gのDCM (100 ml)溶液に加え、この混合物をRTで15分間攪拌する。次いで、ジメルアミンガスを散布することにより加え、混合物をRTで3時間攪拌する。反応混合物を真空下に濃縮し、残渣をEtOAcで抽出し、有機相を Na_2CO_3 の5%溶液、 KHSO_4 の5%溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥して溶媒を真空下に留去する。残渣をDCM/MeOH (95/5; v/v)混液で溶出するシリカゲルクロマトグラフにかける。期待された生成物2 gを油状形態で得る。

【0150】

C) (2S,4R)-4-エトキシ-N,N-ジメチル-2-ピロリジンカルボキサミドトリフルオロ酢酸塩

上記の工程で得られた化合物2 gのDCM (10 ml)溶液を0℃に冷却し、トリフルオロ酢酸10 mlを加え、混合物をRTで2時間攪拌する。反応混合物を真空下に濃縮し、残渣をDCM中に取り、溶媒を真空下に留去し、この操作を数回繰り返す。期待された生成物2 gを得る。

【0151】

製造例 2.5

(2S,4S)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-2-ピロリジンカルボキサミド塩酸塩

(V), HCl: $R_5 = N(CH_3)_2$; $R_6 = H$

A) (2S,4S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ヒドロキシ-2-ピロリジンカルボン酸

ジ-tert-ブチルジカーボネート13.2 gを、トリエチルアミンの10%メタノール溶液50 ml中の(2S,4S)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸4 gの混合物に加え、次いで、混合物を45分間還流する。反応混合物を真空下に濃縮し、残渣を水40 ml中に取り、濃HCl溶液の添加によりpH = 2まで酸性化し、生じた混合物をEtOAcで抽出し、有機相を Na_2SO_4 で乾燥して溶媒を真空下に留去する。期待された生成物7.5 gを得る。

【0152】

B) (2S,4S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-2-ピロリジンカルボキサミド

DCM 100 ml中の上記の工程で得られた化合物7.5 gを4℃に冷却し、DIPEA 5.7 ml、次いで、BOP 14.4 gを加え、この混合物を4℃で30分間攪拌する。次いで、ジメチルアミンガスを10分間散布することにより加え、混合物をRTで3時間攪拌する。反応混合物を真空下に濃縮し、残渣をEtOAcで抽出し、有機相を、 $KHSO_4$ の5%溶液、 Na_2CO_3 の5%溶液、NaClの飽和溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥して溶媒を真空下に留去する。残渣をDCM/MeOH (93/7; v/v)混液で溶出するシリカゲルクロマトグラフにかける。期待された生成物2.4 gを得る。

【0153】

C) (2S,4S)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-2-ピロリジンカルボキサミド塩酸塩

HClの4Nジオキサン溶液15 ml中の上記の工程で得られた化合物2.4 gの混合物を4℃で2時間撹拌する。反応混合物を加熱せずに真空下に濃縮し、残渣をエーテル中に取り、生じた沈殿物をスピンドルで取り除く。期待された生成物0.9 gを得る。

【0154】

製造例 2.6

2-[[[(3R,5S)-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-3-ピロリジニル]オキシ]酢酸tert-ブチル

(V): $R_5 = N(CH_3)_2$; $R_6 = -CH_2COO-C(CH_3)_3$

A) (2S,4R)-1-(ベンジルオキシカルボニル)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-2-ピロリジンカルボキサミド

DCM 250 ml中の(2S,4R)-1-(ベンジルオキシカルボニル)-4-ヒドロキシ-2-ピロリジンカルボン酸15 g、HOBT 7.64 gおよびDCC 11.65 gの混合物をRTで1時間撹拌する。反応混合物を氷浴上で冷却し、ジメチルアミンガスを、10分間散布することにより加え、この混合物をRTで3時間撹拌する。不溶物質をろ別し、ろ液を真空下に濃縮する。残渣をNa₂CO₃の飽和溶液中に取り、DCMで抽出し、有機相をNa₂SO₄で乾燥して溶媒を真空下に留去する。期待された生成物13 gを油状形態で得る。

【0155】

B) 2-[[[(3R,5S)-1-[(ベンジルオキシカルボニル)-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-3-ピロリジニル]オキシ]酢酸tert-ブチル

ベンゼン100 ml中の上記の工程で得られた化合物5 gおよびテトラブチルアンモニウム硫酸水素塩3 gの混合物を0℃に冷却し、NaOHの50%水溶液50 mlを加え、引き続きプロモ酢酸tert-ブチル5 gを滴下し、この混合物を30分間激しく撹拌する。反応混合物をベンゼン/DCM混液で希釈し、静置により相を分離し、有機相をNa₂SO₄で乾燥して溶媒を真空下に留去する。残渣をEtOAcで溶出するシリカゲルクロマトグラフにかける。期待された生成物6.3 gを油状形態で得る。

【0156】

C) 2-[[[(3R,5S)-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-3-ピロリジニル]オキシ]酢酸
tert-ブチル

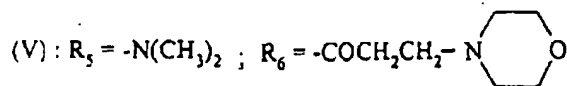
EtOAc 200 ml中の上記の工程で得られた化合物6.3 gおよび10% パラジウム炭素0.7 gの混合物を大気圧下、RTで3時間水素添加する。触媒をセライトで別し、ろ液を真空下にその容量の半分まで濃縮する。期待された生成物の溶液を得、製造例 3.43および3.44で用いる。

【0157】

製造例 2.7

3-(4-モルホリニル)プロピオン酸(3R,5S)-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-3-
ピロリジンエステル

【化24】



【0158】

A) (2S,4R)-4-(アクリロイルオキシ)-2-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-1-ピロ
リジンカルボン酸ベンジル

DCM 100 ml中の製造例 2.6の工程Aで得られた化合物5 gおよびトリエチルアミン2.31 gの混合物を0℃に冷却し、アクリロイルクロライド1.6 mlを滴下し、混合物を0℃で2時間攪拌する。反応混合物を水洗し、Na₂SO₄で乾燥して溶媒を真空下に留去する。期待された生成物5.5 gを油状形態で得る。

【0159】

B) (2S,4R)-2-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-4-[[3-(4-モルホリニル)プロパノ
イル]オキシ]-1-ピロリジンカルボン酸ベンジル

塩化第二鉄0.265 g、次いで、モルホリン2.13 gを、上記の工程で得られた化合物5.5 gのDCM (100 ml)溶液に加え、混合物をRTで18時間攪拌する。反応混合物をNa₂SO₄の飽和溶液で洗浄し、静置により相を分離し、有機相をNa₂SO₄で乾燥して溶媒を真空下に留去する。残渣を、DCM、次いで、DCM/MeOH (94/6; v/v)混

液で溶出するシリカゲルクロマトグラフにかける。期待された生成物4.5 gを油状形態で得る。

【0160】

C) 3-(4-ホルホルニル)プロピオン酸(3R,5S)-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-3-ピロリジンエステル

EtOAc 200 ml中の上記の工程で得られた化合物4.2 gおよび10% パラジウム炭素0.45 gの混合物を大気圧下、RTで3時間水素化する。触媒をセライトでろ別し、ろ液を真空下にその容量の半分まで濃縮する。期待された生成物の溶液を得、この形態で製造例 3.45で用いる。

【0161】

式(II)の化合物の製造。

製造例 3.1および3.2

(2S,4R)-1-[5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-2-ピロリジンカルボキサミド、異性体Aおよび異性体B

(II): $R_1 = Cl$; $R_2 = H$; $R_3 = OCH_3$; $R_4 = H$; $R_5 = N(CH_3)_2$; $R_6 = H$

製造例 2.1 b)で得られた化合物をDCM 5 mlに溶解し、トリエチルアミン1.62 gを加え、引き続きTHF 2 ml中の製造例 1.1で得られた化合物2.2 gの懸濁液を加え、この混合物をRTで6時間撹拌する。次いで、 3×0.8 gのトリエチルアミンを撹拌しながら24時間にわたり加える。反応の終点で、多くの沈殿物の形成が観測される。生じた沈殿物をろ取し、MeOH 10 mlを含む K_2CO_3 の5%溶液およびEtOAc 100 mlからなる混合物中に取り、有機相を K_2CO_3 の5%溶液、NaClの飽和溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を真空下に部分的に留去し、生じた沈殿物をスピンドルして異性体A 0.875 gを得る。スピンドル過の母液を合わせ、DCM/MeOH混液(96/4; v/v)~(95/5; v/v)の勾配で溶出するアルミナクロマトグラフにかける。2つの異性体が分離される:

- より極性が低い異性体A: 製造例 3.1の化合物、さらに0.359 gが得られる; m.p. = 265-268 °C。

$\alpha_D^{25} = +180^\circ$ (c = 0.16; クロロホルム);

—より極性が高い異性体B: 製造例 3.2の化合物、DCM/イソエーテル混液から再結晶され、イソエーテル0.15 molを含む0.72 gが得られる。

$\alpha_D^{25} = -193.7^\circ$ ($c = 0.16$; クロロホルム)。

【0162】

製造例 3.3および3.4

(2S,4R)-1-[5-クロロ-3-(2-クロロフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-2-ピロリジンカルボキサミド、異性体Aおよび異性体B

(II): $R_1 = Cl$; $R_2 = H$; $R_3 = Cl$; $R_4 = H$; $R_5 = N(CH_3)_2$; $R_6 = H$

製造例 2.1 a)で得られた化合物0.8 g、次いで、DIPEA 3.5 mlを、DCM 50 ml中の製造例 1.2で得られた化合物3 gの混合物にRTで加え、この混合物をRTで12時間攪拌する。反応混合物を真空下に濃縮し、残渣をEtOAcで抽出し、有機相を K_2CO_3 の5%溶液で洗浄し、3回水洗し、NaClの飽和溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥して溶媒を真空下に留去する。残渣をDCM/MeOH (95/5; v/v)混液で溶出するシリカゲルクロマトグラフにかける。2つの異性体が分離される:

—より極性が低い異性体A: 製造例 3.3の化合物、これをDCM/MeOH (95/5; v/v)混液で溶出するアルミナクロマトグラフに再度かけて、0.182 gが得られる。

$\alpha_D^{25} = +235.3^\circ$ ($c = 0.15$; クロロホルム);

—より極性が高い異性体B: 製造例 3.4の化合物、これをDCM/MeOH (95/5; v/v)混液で溶出するアルミナクロマトグラフに再度かけ、DCM/イソエーテル混液から結晶化後に、0.68 gが得られる; m.p. = 266~267 °C。

$\alpha_D^{25} = -225.6^\circ$ ($c = 0.117$; クロロホルム)。

【0163】

製造例 3.5および3.6

(2S,4R)-1-[5-メチル-3-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-2-ピロリジンカルボキサミド、異性体Aおよび異性体B

(II): $R_1 = CH_3$; $R_2 = H$; $R_3 = OCH_3$; $R_4 = H$; $R_5 = N(CH_3)_2$; $R_6 = H$

DIPEA 3.5 ml、次いで、製造例 2.1 a)で得られた化合物1 gを、DCM 15 mlお

よびTHF 3 ml中の製造例 1.3で得られた化合物1.5 gの混合物に加え、この混合物をRTで5時間攪拌する。反応混合物を真空下に濃縮し、残渣をEtOAcで抽出し、有機相 K_2CO_3 の5%溶液で洗浄し、3回水洗し、NaClの飽和溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥して溶媒を真空下に留去する。残渣をDCM/MeOH (96/4; v/v)混液で溶出するシリカゲルクロマトグラフにかける。2つの異性体が分離される:

- より極性が低い異性体A: 製造例 3.5の化合物、DCM/イソエーテル混液から結晶化され、0.183 gが得られる; m.p. = 257~258 °C。

$\alpha_D^{25} = +151.6^\circ$ ($c = 0.122$; クロロホルム);

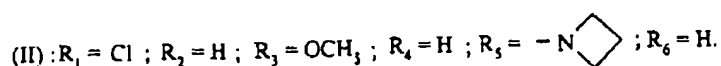
- より極性が高い異性体B: 製造例 3.6の化合物、DCM/MeOH (97/3; v/v)混液で溶出するアルミナクロマトグラフに再度かける。0.498 gが得られ、さらに精製せずに用いられる。

【0164】

製造例 3.7および3.8

(2S,4R)-1-[5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-2-(アゼチジン-1-イルカルボニル)-4-ヒドロキシピロリジン、異性体Aおよび異性体B

【化25】



【0165】

製造例 1.1で得られた化合物1.82 g、次いで、DIPEA 2 mlを、製造例 2.2で得られた化合物0.9 gのDCM (15 ml)溶液に、RTで加え、この混合物を40 °Cで3時間加熱する。反応混合物を真空下に濃縮し、残渣を K_2CO_3 の5%溶液中に取り、EtOAcで3回抽出し、合わせた有機相を水洗し、NaClの飽和溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥して溶媒を真空下に留去する。残渣をDCM/MeOH (96/4; v/v)混液で溶出するアルミナクロマトグラフにかける。2つの異性体が分離される:

- より極性が低い異性体A: 製造例 3.7の化合物、イソエーテルから再結晶し0.243 gが得られる; m.p. = 270~271 °C。

$\alpha_D^{25} = +169.5^\circ$ ($c = 0.115$; クロロホルム);

— より極性が高い異性体B: 製造例 3.8の化合物、0.716 gが得られ、さらに精製せずに用いられる。

【0166】

製造例 3.9および3.10

(2S,4R)-1-[3-(2-メトキシフェニル)-5-トリフルオロメトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-2-ピロリジンカルボキサミド、異性体Aおよび異性体B

(II): $R_1 = OCF_3$; $R_2 = H$; $R_3 = OCH_3$; $R_4 = H$; $R_5 = N(CH_3)_2$; $R_6 = H$

DIPEA 4 ml、次いで、製造例 2.1 a)で得られた化合物1.26 gを、製造例 1.4で得られた化合物のDCM溶液に加え、この混合物をRTで4時間攪拌する。反応混合物を真空下に濃縮し、残渣をEtOAcで抽出し、有機相を K_2CO_3 の5%溶液で洗浄し、2回水洗し、NaClの飽和溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥して溶媒を真空下に留去する。残渣をDCM、次いで、(95.5/4.5; v/v)に至るまでの勾配のDCM/MeOH混液で溶出するアルミナクロマトグラフにかける。2つの異性体が分離される:

— より極性が低い異性体A: 製造例 3.9の化合物、イソエーテルから結晶化され0.09 gが得られる; m.p. = 231~233 °C。

$\alpha_D^{25} = +152^\circ$ ($c = 0.123$; クロロホルム);

— より極性が高い異性体B: 製造例 3.10の化合物、0.323 gが得られる; m.p. = 219~220 °C。

$\alpha_D^{25} = -220^\circ$ ($c = 0.11$; クロロホルム)。

【0167】

製造例 3.11および3.12

(2S,4R)-1-[5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-6-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-2-ピロリジンカルボキサミド、異性体Aおよび異性体B

(II): $R_1 = Cl$; $R_2 = 6-CH_3$; $R_3 = OCH_3$; $R_4 = H$; $R_5 = N(CH_3)_2$; $R_6 = H$

製造例 1.5で得られた化合物のDCM溶液を0 °Cに冷却し、DIPEA 2.25 mlを加え、引き続き、製造例 2.1 a)で得られた化合物0.83 gを加え、この混合物を12時

間攪拌し、温度がRTに戻る。反応混合物を真空下に濃縮し、残渣をEtOAcで抽出し、有機相を K_2CO_3 の5%溶液で洗浄し、水洗し、NaClの飽和溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥して溶媒を真空下に留去する。残渣をDCM/MeOH (95/5; v/v)混液で溶出するシリカゲルクロマトグラフにかける。2つの異性体が分離される:

- より極性が低い異性体A: 製造例 3.11の化合物、イソエーテルから結晶化され0.139 gが得られる; m.p. = 260~261 °C。

$\alpha_D^{25} = +162.5^\circ$ ($c = 0.144$; クロロホルム);

- より極性が高い異性体B: 製造例 3.12の化合物、0.606 gが得られ、さらに精製せずに用いられる。

【0168】

製造例 3.13および3.14

(2S,4R)-1-[3-(2-クロロフェニル)-5,6-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-2-ピロリジンカルボキサミド、異性体Aおよび異性体B

(II): $R_1 = CH_3$; $R_2 = 6-CH_3$; $R_3 = Cl$; $R_4 = H$; $R_5 = N(CH_3)_2$; $R_6 = H$

製造例 1.6で得られた化合物のDCM溶液を0 °Cに冷却し、DIPEA 0.6 mlを加え、引き続き、製造例 2.1 a)で得られた化合物0.7 gを加え、この混合物を終夜攪拌し、一方、温度がRTに上がる。反応混合物を真空下に濃縮し、残渣を K_2CO_3 の5%溶液中に取り、EtOAcで抽出し、有機相を Na_2SO_4 で乾燥して溶媒を真空下に留去する。残渣をDCM/MeOH (95/5; v/v)混液で溶出するシリカゲルクロマトグラフにかける。2つの異性体が分離される:

- より極性が低い異性体A: 製造例 3.13の化合物。

- より極性が高い異性体B: 製造例 3.14の化合物、油の形態で0.363 gが得られ、さらに精製せずに用いられる。

【0169】

製造例 3.15および3.16

(2S,4R)-1-[5-クロロ-3-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-4-メトキシ-N,N-ジメチル-2-ピロリジンカルボキサミド、異性体Aおよび異性体B

(II): $R_1 = \text{Cl}$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{OCH}_3$; $R_4 = 3\text{-OCH}_3$; $R_5 = \text{N}(\text{CH}_3)_2$; $R_6 = \text{CH}_3$

DIPEA 1.71 ml、次いで、製造例 2.3で得られた化合物0.75 gを、製造例 1.7で得られた化合物1.1 gのDCM (20 ml)の溶液にRTで加え、この混合物をRTで3時間攪拌する。反応混合物を真空下に濃縮し、残渣をEtOAcで抽出し、有機相を K_2CO_3 の5%溶液で洗浄し、2回水洗し、NaClの飽和溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥して溶媒を真空下に留去する。残渣をDCM/MeOH混液の勾配(98.5/1.5; v/v)~(98/2; v/v)で溶出するアルミナクロマトグラフにかける。2つの異性体が分離される:

- より極性が低い異性体A: 製造例 3.15の化合物、0.32 gが得られる。
- より極性が高い異性体B: 製造例 3.16の化合物、イソエーテルから再結晶され0.49 gが得られる; m.p. = 235~237 °C。

$\alpha_D^{25} = -160.7^\circ$ ($c = 0.102$; クロロホルム)。

【0170】

製造例 3.17および3.18

(2S,4R)-1-[5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-6-トリフルオロメチル-2-オキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-4-メトキシ-N,N-ジメチル-2-ピロリジンカルボキサミド、異性体Aおよび異性体B

(II) $R_1 = \text{Cl}$; $R_2 = 6\text{-CF}_3$; $R_3 = \text{OCH}_3$; $R_4 = \text{H}$; $R_5 = \text{N}(\text{CH}_3)_2$; $R_6 = \text{CH}_3$

DIPEA 2.5 mlおよび製造例 2.3で得られた化合物0.870 gを、製造例 1.8で得られた化合物のDCM (10 ml)溶液に加え、混合物をRTで10時間攪拌する。反応混合物を真空下に濃縮し、残渣をEtOAcで抽出し、有機相を K_2CO_3 の5%溶液で洗浄し、2回水洗し、NaClの飽和溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥して溶媒を真空下に留去する。残渣をDCM/MeOH (98.5/1.5; v/v)混液の勾配で溶出するアルミナクロマトグラフにかける。2つの異性体が分離される:

- より極性が低い異性体A: 製造例 3.17の化合物、DCMから結晶化され0.23 gが得られる; m.p. = 291~293 °C。

$\alpha_D^{25} = +131.6^\circ$ ($c = 0.12$; クロロホルム);

- より極性が高い異性体B: 製造例 3.18の化合物、ヘキサンから沈殿し0.44 gが得られる; m.p. = 138~140 °C。

$\alpha_D^{25} = -157.1^\circ$ ($c = 0.098$; クロロホルム)。

【0171】

製造例 3.19および3.20

(2S,4R)-1-[5-クロロ-3-(2-クロロフェニル)-6-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-4-メトキシ-N,N-ジメチル-2-ピロリジンカルボキサミド、異性体Aおよび異性体B

(II) $R_1 = Cl$; $R_2 = 6-OCH_3$; $R_3 = Cl$; $R_4 = H$; $R_5 = N(CH_3)_2$; $R_6 = CH_3$

製造例 2.3で得られた化合物1.5 gを、アルゴン雰囲気下に、DCM中の製造例 1.9で得られた化合物の懸濁液に加え、引き続き、DIPEA 1.8 gのDCM (2 ml)溶液を滴下し、混合物をRTで2時間攪拌する。反応混合物を真空下に濃縮し、残渣を K_2CO_3 の5%溶液中に取り、EtOAcで抽出し、有機相を水洗し、NaClの飽和溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、EtOAcを部分的に濃縮し、生じた沈殿物を放置して結晶化させ、それをスピンドル取る。一つの異性体が分離される：

【0172】

- 異性体A：製造例 3.19の化合物、0.581 gが得られる；m.p. = 249~250 °C。

$\alpha_D^{25} = +202.5^\circ$ (c = 0.12; クロロホルム)。

スピンドル過ろ液をDCM/MeOH混液(98/2; v/v)で溶出するアルミナクロマトグラフにかける。もう一つの異性体が分離される：

- より極性が高い異性体B：製造例 3.20の化合物、DCM/EtOAc混液から結晶化後に0.519 gが得られる；m.p. = 243~244 °C。

$\alpha_D^{25} = -221.8^\circ$ (c = 0.13; クロロホルム)。

【0173】

製造例 3.21および3.22

(2S,4R)-1-[6-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-5-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-4-メトキシ-N,N-ジメチル-2-ピロリジンカルボキサミド、異性体Aおよび異性体B

(II): $R_1 = CH_3$; $R_2 = 6-Cl$; $R_3 = OCH_3$; $R_4 = H$; $R_5 = N(CH_3)_2$; $R_6 = CH_3$

DIPEA 5.5 ml、次いで、製造例 2.3で得られた化合物1.85 gを、製造例 1.10で得られた化合物のDCM溶液に加え、混合物をRTで12時間攪拌する。反応混合物を真空下に濃縮し、残渣をEtOAcで抽出し、有機相を K_2CO_3 の5%溶液で洗浄し、2

回水洗し、NaClの飽和溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥して溶媒を真空下に留去する。残渣をDCM/MeOH混液の勾配(99/1; v/v)~(98/2; v/v)で溶出するアルミナクロマトグラフにかける。2つの異性体が分離される:

【0174】

- より極性が低い異性体A: 製造例 3.21の化合物、イソエーテルから結晶化後に0.7 gが得られる; m.p. = 264 °C。

$\alpha_D^{25} = +183^\circ$ (c = 0.1; クロロホルム);

- より極性が高い異性体B: 製造例 3.22の化合物、イソエーテルから結晶化後に1.275 gが得られる; m.p. = 245 °C。

$\alpha_D^{25} = -195.1^\circ$ (c = 0.12; クロロホルム)。

【0175】

製造例 3.23および3.24

(2S,4R)-1-[5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-4-エトキシ-N,N-ジメチル-2-ピロリジンカルボキサミド、異性体Aおよび異性体B

(II): $R_1 = \text{Cl}$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{OCH}_3$; $R_4 = \text{H}$; $R_5 = \text{N}(\text{CH}_3)_2$; $R_6 = -\text{CH}_2\text{CH}_3$

THF 50 ml中の製造例 1.1で得られた化合物2.15 g、製造例 2.4で得られた化合物2 gおよびトリエチルアミン1.4 gの混合物を、RTで48時間攪拌する。反応混合物を真空下に濃縮し、残渣を水中に取り、DCMで抽出し、有機相を Na_2SO_4 で乾燥して溶媒を真空下に留去する。残渣をDCM/EtOAc (50/50; v/v)混液中に取り、還流するまで加熱し、放置する。生じる沈殿物をスピンドル取り、単離する:

- 異性体A: 製造例 3.23の化合物、1.1 gが得られる; m.p. = 236 °C。

$\alpha_D^{25} = +109^\circ$ (c = 0.22; クロロホルム)。

スピンドル過液をEtOAc/MeOH (97/3; v/v)混液で溶出するシリカゲルクロマトグラフにかけ、もう一つの異性体が分離される:

- より極性が高い異性体B: 製造例 3.24の化合物、1 gが得られる。

$\alpha_D^{25} = -164^\circ$ (c = 0.25; クロロホルム)。

【0176】

製造例 3.25および3.26

(2S,4R)-1-[5-クロロ-3-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-2-ピロリジンカルボキサミド、異性体Aおよび異性体B

(II) $R_1 = \text{Cl}$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{OCH}_3$; $R_4 = 3\text{-OCH}_3$; $R_5 = \text{N}(\text{CH}_3)_2$; $R_6 = \text{H}$

DIPEA 2.5 ml、次いで、製造例 2.1 a)で得られた化合物1.9gを、製造例 1.7で得られた化合物1.6gのDCM (10 ml)溶液にRTで加え、混合物をRTで48時間攪拌する。以下の異性体Aに相当する生じた沈殿物をスピンドルで取り出す。ろ液を真空下に濃縮する。残渣をEtOAcで抽出し、有機相を K_2CO_3 の溶液5%で洗浄し、水洗し、NaClの飽和溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥して溶媒を真空下に留去する。残渣をDCM/MeOH混液の勾配(99/1; v/v)~(93/7; v/v)で溶出するシリカゲルクロマトグラフにかける。2つの異性体が分離される:

【0177】

- より極性が低い異性体A: 製造例3.25の化合物、上記の最初の収量と一緒にDCM/イソエーテル混液から再結晶される; m.p. = 261~263 °C。

$\alpha_D^{25} = +119.3^\circ$ (c = 0.135; クロロホルム)

- より極性が高い異性体B: 製造例 3.26の化合物、DCM/イソエーテル混液から再結晶し0.94 gが得られる; m.p. = 167~169 °C。

$\alpha_D^{25} = -168.6^\circ$ (c = 0.172; クロロホルム)。

【0178】

製造例 3.27および3.28

(2S,4R)-1-[5,6-ジクロロ-3-(2-クロロフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-2-ピロリジンカルボキサミド、異性体Aおよび異性体B

(II): $R_1 = \text{Cl}$; $R_2 = 6\text{-Cl}$; $R_3 = \text{Cl}$; $R_4 = \text{H}$; $R_5 = \text{N}(\text{CH}_3)_2$; $R_6 = \text{H}$

製造例 1.11で得られた化合物1.6g、次いで、DIPEA 2.13 mlを、DCM 15 ml中の製造例 2.1 a)で得られた化合物0.8gの混合物にRTで加え、混合物をRTで15時間攪拌する。反応混合物を真空下に濃縮し、残渣をEtOAcで抽出し、有機相を K_2CO_3 の5%溶液で洗浄し、水洗し、NaClの飽和溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥して溶媒を真空下に留去する。残渣をDCM/MeOH (95/5; v/v)混液で溶出するシリカゲル

クロマトグラフにかける。2つの異性体が分離される：

－より極性が低い異性体A：製造例 3.27の化合物、イソエーテルから結晶化され 0.08 gが得られる；m.p. > 260 °C。

$\alpha_D^{25} = +219.4^\circ$ (c = 0.103；クロロホルム)。

－より極性が高い異性体B：製造例 3.28の化合物、0.661 gが得られ、さらに精製せずに用いられる。

【0179】

製造例 3.29および3.30

(2S,4R)-1-[5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-4-ヒドロキシ-2-ピロリジンカルボン酸メチル、異性体Aおよび異性体B

(II)：R₁ = Cl；R₂ = H；R₃ = OCH₃；R₄ = H；R₅ = OCH₃；R₆ = H

DIPEA 4 ml、次いで、(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-ピロリジンカルボン酸メチル塩酸塩1.64 gを、DCM 20 ml中の製造例 1.1で得られた化合物1.4 gの混合物にRTで加え、混合物をRTで12時間攪拌する。反応混合物を真空下に濃縮し、残渣をEtOAcで抽出し、有機相をK₂CO₃の5%溶液で洗浄し、水洗し、NaClの飽和溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して溶媒を真空下に留去する。残渣をDCM/MeOH (97/3；v/v)混液で溶出するシリカゲルクロマトグラフにかける。2つの異性体が分離される：

－より極性が低い異性体、異性体A：製造例 3.29の化合物、0.3 gを得る；m.p. = 234~235 °C。

$\alpha_D^{25} = +143.3^\circ$ (c = 0.136；クロロホルム)；

－より極性が高い異性体、異性体B：製造例 3.30の化合物、DCM/イソエーテル/ヘキサン混液から再結晶し1.1 gを得る。

$\alpha_D^{25} = -199.1^\circ$ (c = 0.112；クロロホルム)。

【0180】

製造例 3.31

(2S,4R)-1-[5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-6-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-4-ヒドロキシ-2-ピロリジンカルボン酸メチル、2つ

のジアステレオマーの混合物

(II): $R_1 = Cl$; $R_2 = 6-CH_3$; $R_3 = OCH_3$; $R_4 = H$; $R_5 = OCH_3$; $R_6 = H$

製造例 1.5で得られた化合物のDCM溶液を真空下に濃縮する。残渣をTHF 20 ml およびDCM 10 mlの混液中に取り、(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-ピロリジンカルボン酸メチル塩酸塩0.715 gをRTで加え、引き続きトリエチルアミン0.8 gを加え、混合物をRTで48時間攪拌する。反応混合物を真空下に濃縮し、残渣をDCMで抽出し、有機相を水洗し、 Na_2SO_4 で乾燥して溶媒を真空下に留去する。残渣をDCM/EtOAc (50/50; v/v)混液で溶出するシリカゲルクロマトグラフにかける。2つのジアステレオマーの混合物1.8を得る。

【0181】

製造例 3.32

(2S,4S)-1-[5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-2-ピロリジンカルボキサミド、2つのジアステレオマーの混合物

(II): $R_1 = Cl$; $R_2 = H$; $R_3 = OCH_3$; $R_4 = H$; $R_5 = N(CH_3)_2$; $R_6 = H$

DCM 50 ml中の製造例 2.5で得られた化合物4.6 gの混合物を4℃に冷却し、製造例 1.1で得られた化合物2.7 g、次いで、トリエチルアミン5 mlを加え、混合物をRTで48時間攪拌する。反応混合物を真空下に濃縮し、残渣をEtOAcで抽出し、有機相を Na_2CO_3 の5%溶液で洗浄し、NaClの飽和溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥して溶媒を真空下に留去する。残渣をDCM/MeOH (98/2; v/v)混液で溶出するアルミナクロマトグラフにかける。2つのジアステレオマーの混合物1.6 gが得られる。

【0182】

製造例 3.33

(2S,4R)-1-[5-クロロ-3-(2-エトキシフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-2-ピロリジンカルボキサミド、左旋性異性体

(II): $R_1 = Cl$; $R_2 = H$; $R_3 = OCH_2CH_3$; $R_4 = H$; $R_5 = N(CH_3)_2$; $R_6 = H$

製造例 2.1 a)で得られた化合物1.38 g、次いで、DIPEA 1.46 gを製造例 1.12

で得られた化合物2 gのDCM (20 ml)の溶液に加え、混合物をRTで12時間攪拌する。反応混合物を真空下に濃縮し、残渣をEtOAcで抽出し、有機相を K_2CO_3 の5%溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を真空下に留去する。残渣をDCM/MeOH (95/5; v/v)混液で溶出するアルミナクロマトグラフにかける。2つのジアステレオ異性体が分離され、より極性が高い化合物を集め、DCM/EtOAc (60/40; v/v)、次いで、DCM/MeOH (94/6; v/v)混液で溶出するシリカゲルクロマトグラフに再度かける。期待された生成物0.726 gを得る。

【0183】

製造例 3.34および3.35

(2S,4R)-1-[5-クロロ-3-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-2-ピロリジンカルボキサミド、異性体Aおよび異性体B

(II): $R_1 = Cl$; $R_2 = H$; $R_3 = OCF_3$; $R_4 = H$; $R_5 = N(CH_3)_2$; $R_6 = H$

DCM 20 ml中の製造例 1.13で得られた化合物1.6 g、製造例 2.1 a)で得られた化合物0.8 gおよびDIPEA 1 mlの混合物をRTで24時間攪拌する。DCM/MeOH (98/2; v/v)によるシリカゲル上で、より低い極性化合物(製造例 3.34の化合物)であり、異性体Aに相当する生じた沈殿物をスピンドル取る。スピンドル液を0℃で48時間放置し、再び異性体Aに相当する生じた沈殿物をスピンドル取る。スピンドル液を水洗し、有機相を Na_2SO_4 で乾燥して溶媒を真空下に留去する。残渣をDCM/MeOH (98/2; v/v)混液で溶出するシリカゲルクロマトグラフにかける。もう一つの異性体が分離される:

- より極性が高い異性体B: 製造例 3.35の化合物、0.2 gを得る。

【0184】

製造例 3.36および3.37

(2S,4R)-1-[5-クロロ-3-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-2-ピロリジンカルボキサミド、異性体Aおよび異性体B

(II): $R_1 = Cl$; $R_2 = H$; $R_3 = F$; $R_4 = 3-F$; $R_5 = N(CH_3)_2$; $R_6 = H$

DCM 20 ml中の製造例 1.14で得られた化合物0.4 g、製造例 2.1 a)で得られた

化合物0.3 gおよびDIPEA 0.45 gの混合物をRTで2時間攪拌する。DCM/MeOH (98/2; v/v)によるアルミナ上で、より低い極性化合物(製造例 3.36の化合物)であり、異性体Aに相当する生じた沈殿物をスピンドル取る。スピンドル液を真空下に濃縮する。残渣をEtOAc/アセトン混液中に取り、得られる混合物を冷却下に12時間放置し、再び異性体Aに相当する沈殿物をスピンドル取る。スピンドル液を水洗し、有機相を Na_2SO_4 で乾燥して溶媒を真空下に留去する。残渣をDCM/MeOH (98/2; v/v)混液で溶出するアルミナクロマトグラフにかける。もう一つの異性体が分離される:

- より極性が高い異性体B: 製造例 3.37の化合物、0.1 gを得る。

$\alpha_D^{25} = -231^\circ$ ($c = 0.16$; クロロホルム)。

【0185】

製造例 3.38および3.39

(2S,4R)-1-[5-クロロ-3-(2,4-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-2-ピロリジンカルボキサミド、異性体Aおよび異性体B

(II): $R_1 = \text{Cl}$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{OCH}_3$; $R_4 = 4\text{-OCH}_3$; $R_5 = \text{N}(\text{CH}_3)_2$; $R_6 = \text{H}$

製造例 2.1 a)で得られた化合物1.5 gを、製造例 1.15で得られた化合物およびトリエチルアミン1 mlのDCM (20 ml)の溶液に加え、この混合物をRTで1時間攪拌する。反応混合物を2回水洗し、有機相を Na_2SO_4 で乾燥して溶媒を真空下に留去する。残渣をDCM、次いで、DCM/MeOH (98.2; v/v)混液で溶出するアルミナクロマトグラフにかける。2つの異性体が分離される:

- より極性が低い異性体A: 製造例 3.38の化合物。

- より極性が高い異性体B: 製造例 3.39の化合物、0.26 gを得る。

$\alpha_D^{25} = -157^\circ$ ($c = 0.15$; クロロホルム)。

【0186】

製造例 3.40

(2S,4R)-1-[5-クロロ-3-(1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-2-ピロリジンカルボキサミド、左旋性異性体

(II): $R_1 = \text{Cl}$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 + R_4 = 2,3\text{-O-CH}_2\text{-O-}$; $R_5 = \text{N}(\text{CH}_3)_2$; $R_6 = \text{H}$

DCM 20 ml中の製造例 1.16で得られた化合物1.7 g、製造例 2.1 a)で得られた化合物0.9 gおよびDIPEA 1 mlの混合物をRTで2時間攪拌する。反応混合物を水洗し、有機相を Na_2SO_4 で乾燥して溶媒を真空下に留去する。残渣をDCM/MeOH (97/3; v/v)混液で溶出するアルミナクロマトグラフにかける。2つのジアステレオマーを分離し、より極性が高い化合物を集め、期待された生成物0.42 gを得る。

$\alpha_D^{25} = -108^\circ$ ($c = 0.12$; クロロホルム)。

【0187】

製造例 3.41および3.42

(2S,4R)-1-[5,6-ジクロロ-3-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-2-ピロリジンカルボキサミド、異性体Aおよび異性体B

(II): $R_1 = \text{Cl}$; $R_2 = 6\text{-Cl}$; $R_3 = \text{OCH}_3$; $R_4 = \text{H}$; $R_5 = \text{N}(\text{CH}_3)_2$; $R_6 = \text{H}$

DCM 15 ml中の製造例 1.17で得られた化合物1.57 g、製造例 2.1 a)で得られた化合物1.45 gおよびDIPEA 0.8 mlの混合物をRTで1時間30分間攪拌する。DCM/MeOH (94/6; v/v)によるシリカゲル上で、より低い極性化合物である、異性体Aに相当する生じた沈殿物をスピンドル取する。スピンドル液を真空下に濃縮する。残渣をEtOAcで抽出し、有機相を K_2CO_3 の5%溶液で洗浄し、水洗し、NaClの飽和溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥して溶媒を真空下に留去する。残渣をDCM/MeOH (94/6; v/v)混液で溶出するシリカゲルクロマトグラフにかける。2つの異性体が分離される:

- より極性が低い異性体A: 製造例 3.41の化合物、イソエーテル/MeOH混液から結晶化され0.295 gを得る; m.p. = 261~262 °C。

$\alpha_D^{25} = +113.8^\circ$ ($c = 0.12$; クロロホルム)

- より極性が高い異性体B: 製造例 3.42の化合物、0.74 gを得る。

【0188】

製造例 3.43および3.44

2-[[[(3R,5S)-1-[5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-3-ピロリジニル]オキシ

]酢酸tert-ブチル、異性体Aおよび異性体B

(II): $R_1 = \text{Cl}$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{OCH}_3$; $R_4 = \text{H}$; $R_5 = \text{N}(\text{CH}_3)_2$; $R_6 = -\text{CH}_2\text{COOC}(\text{CH}_3)_2$

THF 200 ml、トリエチルアミン1.87 g、次いで、製造例 1.1で得られた化合物 4.5 gを、製造例 2.6で得られた化合物の溶液に加え、混合物を48時間還流する。生成物を真空下に濃縮し、残渣をDCM/MeOH (96/4; v/v)混液で溶出するシリカゲルクロマトグラフにかける。異性体が分離される:

- より極性が低い異性体A: 製造例 3.43の化合物、1 gを得る
- より極性が高い異性体B: 製造例 3.44の化合物、3 gを油状形態で得る。

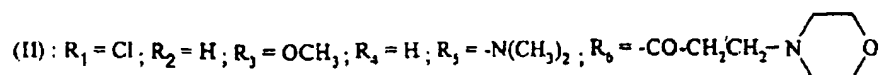
$\alpha_D^{25} = -154^\circ$ ($c = 0.37$; クロロホルム)。

【0189】

製造例 3.45

3-(4-モルホリニル)プロパン酸(3R,5S)-1-[5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-3-ピロリジニル、2つのジアステレオマーの混合物

【化26】



【0190】

製造例 1.1で得られた化合物3 gのTHF (100 ml)溶液を、製造例 2.7で得られた化合物のEtOAc溶液に加え、混合物をRTで4日間攪拌する。反応混合物を真空下に濃縮し、残渣をEtOAcで抽出し、有機相を水洗し、 Na_2SO_4 で乾燥して溶媒を真空下に留去する。残渣をDCM/MeOH (92/8; v/v)混液で溶出するシリカゲルクロマトグラフにかける。期待された生成物4.2 gを泡状の形態で得る。

【0191】

実施例 1

(2S,4R)-1-[5-クロロ-1-[(2,4-ジメトキシフェニル)スルホニル]-3-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-4-ヒドロキシ-N,N-

ジメチル-2-ピロリジンカルボキサミド、左旋性異性体、0.25 イソエーテル

(I): $R_1 = Cl$; $R_2 = H$; $R_3 = OCH_3$; $R_4 = H$; $R_5 = N(CH_3)_2$; $R_6 = H$; $R_7 = 2-OC$
 H_3 ; $R_8 = OCH_3$

DMF 10 ml中の製造例 3.2で得られた化合物(異性体B) 0.67 gの混合物を0℃に冷却し、アルゴン雰囲気下に、60% 油中水素化ナトリウム0.069 gを加え、混合物を、ガスの発生が完結するまで攪拌する。次いで、2,4-ジメトキシベンゼンスルホンクロライド0.404 gを加え、混合物をRTで3時間攪拌する。反応混合物を K_2CO_3 の5%溶液中に注ぎ、EtOAcで抽出し、有機相を水洗し、NaClの飽和溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥して溶媒を真空下に留去する。残渣をDCM/MeOH (99/1; v/v)混液で溶出するアルミナクロマトグラフにかける。DCM/イソエーテル混液から結晶化後に期待された生成物0.565 gを得る。

$\alpha_D^{25} = -200^\circ$ ($c = 0.26$; クロロホルム)。

1H NMR: DMSO- d_6 + TFA, 360 K: δ (ppm): 1.6: mt: 2H; 2.1~3.1: m: 8H; 3.35: s: 3H; 3.7: s: 3H; 3.9: s: 3H; 4.4: mt: 1H; 4.6: mt: 1H; 6.6~8.1: m: 10H。

【0192】

実施例 2

(2S,4R)-1-[5-クロロ-1-[(2,4-ジメトキシフェニル)スルホンイル]-3-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-4-メトキシ-N,N-ジメチル-2-ピロリジンカルボキサミド、左旋性異性体

(I): $R_1 = Cl$; $R_2 = H$; $R_3 = OCH_3$; $R_4 = H$; $R_5 = N(CH_3)_2$; $R_6 = H$; $R_7 = 2-OC$
 H_3 ; $R_8 = OCH_3$

60% 油中水素化ナトリウム0.04 gを、アルゴン雰囲気下にRTで、実施例 1で得られた化合物0.559 gのDMF (6 ml)の溶液に加え、攪拌をガスの発生が完結するまで継続する。次いで、ヨウ化メチル0.11 mlを加え、混合物をRTで24時間攪拌する。さらにRTで3日間攪拌しながら60% 油中水素化ナトリウム0.04 gを加え、引き続きヨウ化メチル0.33 mlを加える。反応混合物を水中に注ぎ、EtOAcで抽出し、有機相を水洗し、NaClの飽和溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥して溶媒を真空下に留去する。残渣をDCM/MeOH (98/2; v/v)混液で溶出するシリカゲルクロマ

トグラフにかける。DCM/イソエーテル混液から結晶化後に期待された生成物0.082 gを得る；m.p. = 189~191 °C。

【0193】

実施例 3

(2S,4R)-1-[5-クロロ-3-(2-クロロフェニル)-1-[(2,4-ジメトキシフェニル)スルホニル]-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-2-ピロリジンカルボキサミド、左旋性異性体

(I): $R_1 = Cl$; $R_2 = H$; $R_3 = Cl$; $R_4 = H$; $R_5 = N(CH_3)_2$; $R_6 = H$; $R_7 = 2-OCH_3$; $R_8 = OCH_3$

DMF 5.5 ml中の製造例 3.4で得られた化合物(異性体B) 0.567 gの混合物を0 °Cに冷却し、アルゴン雰囲気下に、油中水素化ナトリウム0.062 gを加え、混合物を10分間攪拌する。次いで、2,4-ジメトキシベンゼンスルホニルクロライド0.338 gを加え、混合物をRTで3時間攪拌する。水を反応混合物に加え、生じた混合物をEtOAcで3回抽出し、合わせた有機相をNaClの飽和溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥して溶媒を真空下に留去する。残渣をDCM/MeOH (98/2; v/v)混液で溶出するシリカゲルクロマトグラフにかける。イソエーテルから結晶化後に期待された生成物0.647 gを得る；m.p. = 254~256 °C。

$\alpha_D^{25} = -250^\circ$ ($c = 0.142$; クロロホルム)。

【0194】

実施例 4

(2S,4R)-1-[5-クロロ-3-(2-クロロフェニル)-1-[(2,4-ジメトキシフェニル)スルホニル]-6-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-4-メトキシ-N,N-ジメチル-2-ピロリジンカルボキサミド、左旋性異性体

(I): $R_1 = Cl$; $R_2 = 6-OCH_3$; $R_3 = Cl$; $R_4 = H$; $R_5 = N(CH_3)_2$; $R_6 = H$; $R_7 = 2-OCH_3$; $R_8 = OCH_3$

60% 油中水素化ナトリウム0.072 gを、アルゴン雰囲気下に、DMF 7 ml中の製造例 3.20で得られた化合物(異性体B) 0.719 gの懸濁液にRTに加え、混合物をガスの発生が完結するまで攪拌する。次いで、2,4-ジメトキシベンゼンスルホニルクロライド0.390 gを加え、混合物をRTで3時間攪拌する。反応混合物を、 K_2CO_3

の5%溶液中に注ぎ、EtOAc、次いでDCMで抽出し、有機相を別々に水洗し、 Na_2SO_4 で乾燥して合わせて、溶媒を真空下に、結晶化の点まで部分的に濃縮する。生じた沈殿物をスピンドル取し、期待した生成物0.735 gを得る；m.p. = 283~288℃。

$\alpha_D^{25} = -266.3^\circ$ ($c = 0.11$; クロロホルム)。

【0195】

実施例 5

(2S,4R)-1-[5-クロロ-1-[(3,4-ジメトキシフェニル)スルホニル]-3-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-2-ピロリジンカルボキサミド、左旋性異性体

(I): $R_1 = \text{Cl}$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{OCH}_3$; $R_4 = \text{H}$; $R_5 = \text{N}(\text{CH}_3)_2$; $R_6 = \text{H}$; $R_7 = 2\text{-OC}_6\text{H}_5$; $R_8 = \text{OCH}_3$

製造例 3.2で得られた化合物(異性体B) 0.043 gのTHF (1 ml)溶液を-30℃に冷却し、窒素雰囲気下に、カリウムtert-ブトキサイド0.22 gのTHF (1 ml)溶液を加え、混合物を15分間攪拌する一方、温度が0℃まで上がる。次いで、3,4-ジメトキシベンゼンスルホニルクロライド0.035 gのTHF (1 ml)の溶液を、攪拌しながら加え、温度をRTに戻し、次いで、30℃で2時間15分間加熱する。PS-トリスアミン0.1 gを加え、混合物をRTで1時間15分間攪拌する。DCM 1 mlおよび水1 mlを攪拌しながら加え、次いで、水相をワットマンFT 5.0 μ PTFEろ紙を通して除去し、有機相を真空下に濃縮する。残渣をDCM、次いで、DCM/EtOAcの(90/10; v/v)~(70/30; v/v)混液、および最後にDCM/MeOHの(99/1; v/v)~(96/4; v/v)混液で溶出するシリカゲルクロマトグラフにかける。期待された生成物0.026 gを得る。

$\text{MH}^+ = 629$ 。

【0196】

実施例 6

(2S,4R)-1-[5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-[(3,4-ジメトキシフェニル)スルホニル]-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-4-ヒドロキシ-2-ピロリジンカルボン酸メチル、左旋性異性体

(I): $R_1 = Cl$; $R_2 = H$; $R_3 = OCH_3$; $R_4 = H$; $R_5 = OCH_3$; $R_6 = H$; $R_7 = 3-OCH_3$;
 $R_8 = OCH_3$

DMF 4.7 ml中の製造例 3.30で得られた化合物(異性体B) 0.477 gの混合物を0℃に冷却し、アルゴン雰囲気下に、60% 油中水素化ナトリウム0.055 gを加え、混合物を10分間搅拌する。次いで、3,4-ジメトキシベンゼンスルホンクロライド0.297 gを加え、混合物をRTで3時間30分間搅拌する。水を反応混合物に加え、生じた混合物をEtOAcで3回抽出し、合わせた有機相を水洗し、NaClの飽和溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥して溶媒を真空下に留去する。残渣をDCM/MeOH (97/3; v/v)混液で溶出するシリカゲルクロマトグラフにかける。DCM/イソエーテル混液から結晶化後に期待された生成物0.3 gを得る。

$\alpha_D^{25} = -139.1^\circ$ ($c = 0.115$; クロロホルム)。

【0197】

実施例 7および8

(2S,4S)-1-[5-クロロ-1-[(2,4-ジメトキシフェニル)スルホンイル]-3-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-2-ピロリジンカルボキサミド、左旋性異性体および右旋性の異性体

(I): $R_1 = Cl$; $R_2 = H$; $R_3 = OCH_3$; $R_4 = H$; $R_5 = N(CH_3)_2$; $R_6 = H$; $R_7 = 2-OC$
 H_3 ; $R_8 = OCH_3$

DMF 5 ml中の製造例 3.32で得られた化合物(ジアステレオマーの混合物) 0.82 gの混合物を4℃に冷却し、窒素雰囲気下に、60% 油中水素化ナトリウム0.076 gを加え、混合物を4℃で30分間搅拌する。次いで、2,4-ジメトキシベンゼンスルホンクロライド0.451 gを加え、混合物をRTで3時間搅拌する。水50 mlを反応混合物に加え、得られる混合物をEtOAcで抽出し、有機相を Na_2CO_3 の5%溶液で洗浄し、NaClの飽和溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥して溶媒を真空下に留去する。残渣をDCM/MeOH (99.2/0.8; v/v)混液で溶出するアルミナクロマトグラフにかける。2つのジアステレオマーを分離する:

- より低い極性: 実施例 7の化合物、0.122 gがヘキサンから結晶化後に回収される; m.p. = 151℃

$\alpha_D^{25} = -154^\circ$ ($c = 0.1$; クロロホルム)。

—より極性が高い、実施例8の化合物、DCM/イソエーテル混液から結晶化後に得られる；m.p. = 283 °C。

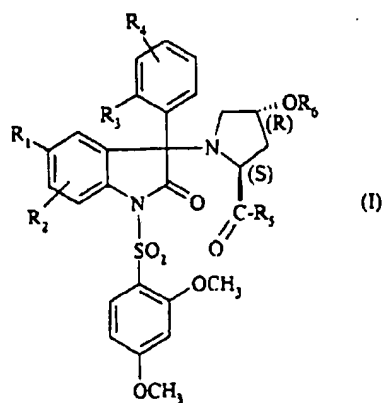
$\alpha_D^{25} = +140^\circ$ (c = 0.1; クロロホルム)。


【0198】

製造例 3に記載の式(II)の化合物および2,4-ジメトキシベンゼンスルホニルクロライドから出発して、上記の実施例に記載の方法に従って操作して、下記の表1に照合される本発明の化合物が製造される：

【0199】

【表1】



実施例	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	溶媒和物、水和物; m.p. °C; 結晶化溶 媒; α _D ²⁵ (クロロホ ルム)
9 (a)	CH ₃	H	OCH ₃	H	-N(CH ₃) ₂	H	0.65 H ₂ O 162-164 イソエーテル -202.8° (c=0.139)
10 (b)	Cl	H	OCH ₃	H		H	0.25 H ₂ O 161-162 イソエーテル -205.9° (c=0.135)
11 (c)	OCF ₃	H	OCH ₃	H	-N(CH ₃) ₂	H	- 147 DCM/ヘキサン -223° (c=0.13)
12 (d)	Cl	6-CH ₃	OCH ₃	H	-N(CH ₃) ₂	H	- - イソエーテル -162.1° (c=0.103)
13 (e)	CH ₃	6-CH ₃	Cl	H	-N(CH ₃) ₂	H	1 H ₂ O 232 DCM/イソエーテル -239° (c=0.1)
14 (f)	Cl	H	OCH ₃	3-OCH ₃	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	- 233-234 DCM/イソエーテル -198° (c=0.11)
15 (g)	Cl	6-CF ₃	OCH ₃	H	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	- 230-231 DCM/イソエーテル -170° (c=0.11)

【0200】

【表1 (つづき)】

16 (h)	CH ₃	6-Cl	OCH ₃	H	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	- 238-240 DCM/イソエーテル -163.2° (c=0.12)
17 (i)	Cl	H	OCH ₃	H	-N(CH ₃) ₂	- CH ₂ C H ₃	- 169 イソエーテル/ヘキサ ン -207° (c=0.2)
18 (j)	Cl	H	OCH ₃	3-OCH ₃	-N(CH ₃) ₂	H	- 148-150 DCM/イソエーテル -207.3° (c=0.11)
19 (k)	Cl	6-Cl	Cl	H	-N(CH ₃) ₂	H	- 181 イソエーテル -265.3° (c=0.17)
20 (l)	Cl	H	OCH ₃	H	OCH ₃	H	- 185-186 DCM/イソエーテル -180.9° (c=0.15)
21 (m)	Cl	6-CH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃	H	- 226 DCM/イソエーテル -131° (c=0.17)
22 (n)	Cl	H	OCH ₂ CH ₃	H	-N(CH ₃) ₂	H	- 135-149 エーテル/イソエーテ ル -188.3° (c=0.11)
23 (o)	Cl	H	OCF ₃	H	-N(CH ₃) ₂	H	- - - -105° (c=0.12)
24 (p)	Cl	H	F	3-F	-N(CH ₃) ₂	H	- - - -174° (c=0.15)
25 (q)	Cl	H	OCH ₃	4-OCH ₃	-N(CH ₃) ₂	H	- 183 イソエーテル -194° (c=0.16)
26 (r)	Cl	H	2,3-O-CH ₂ -O-		-N(CH ₃) ₂	H	- 192 イソエーテル -200° (c=0.16)
27 (s)	Cl	6-Cl	OCH ₃	H	-N(CH ₃) ₂	H	- 160-161 イソエーテル/DCM -138.8° (c=0.11)

【0201】

(a) この化合物は、製造例 3.6で得られた化合物、異性体Bから出発して、実施

例 3に記載の方法に従って製造される。生成物はDCM/MeOH (97/3; v/v)混液で溶出するシリカゲルクロマトグラフにかけられる。

【0202】

(b) この化合物は、製造例 3.8で得られた化合物、異性体Bから出発して、実施例 3に記載の方法に従って製造される。生成物はDCM/MeOH (96/4; v/v)混液で溶出するシリカゲルクロマトグラフにかけられる。

【0203】

(c) この化合物は、製造例 3.10で得られた化合物、異性体Bから出発して、実施例 3に記載の方法に従って製造される。生成物はDCM/MeOH (96/4; v/v)混液で溶出するシリカゲルクロマトグラフにかけられる。

【0204】

(d) この化合物は、製造例 3.12で得られた化合物、異性体Bから出発して、実施例 3に記載の方法に従って製造される。生成物はDCM/MeOH (96/4; v/v)混液で溶出するシリカゲルクロマトグラフにかけられる。

【0205】

(e) この化合物は、製造例 3.14で得られた化合物、異性体Bから出発して、実施例 1に記載の方法に従って製造される。生成物はDCM/MeOH (98.5/1.5; v/v)混液で溶出するシリカゲルクロマトグラフにかけられる。

【0206】

(f) この化合物は、製造例 3.16で得られた化合物、異性体Bから出発して実施例 1に記載の方法に従って製造される。生成物はDCM/MeOH (98.5/1.5; v/v)混液で溶出するシリカゲルクロマトグラフにかけられる。

【0207】

(g) この化合物は、製造例 3.18で得られた化合物、異性体Bから出発して、実施例 1に記載の方法に従って製造される。生成物はDCM/MeOH (98/2; v/v)混液で溶出するシリカゲルクロマトグラフにかけられる。

【0208】

(h) この化合物は、製造例 3.22で得られた化合物、異性体Bから出発して、実施例 1に記載の方法に従って製造される。生成物はDCM/MeOH (98.5/1.5; v/v)混

液で溶出するシリカゲルクロマトグラフにかけられる。

【0209】

(i) この化合物は、製造例 3.24で得られた化合物、異性体Bから出発して、実施例 3に記載の方法に従って製造される。生成物はDCM/EtOAc (80/20; v/v)混液で溶出するシリカゲルクロマトグラフにかけられる。

【0210】

(j) この化合物は、製造例 3.26で得られた化合物、異性体Bから出発して、実施例 3に記載の方法に従って製造される。生成物はDCM/MeOH (91/9; v/v)混液で溶出するシリカゲルクロマトグラフにかけられる。

^1H NMR: DMSO- d_6 : δ (ppm): 1.4~3.3: m: 10H; 3.4~3.95: 3s: 9H; 4.2~5.0: m: 3H; 6.6~8.0: m: 9H。

【0211】

(k) この化合物は、製造例 3.28で得られた化合物、異性体Bから出発して、実施例 3に記載の方法に従って製造される。

【0212】

(l) この化合物は、製造例 3.30で得られた化合物、異性体Bから出発して、実施例 3に記載の方法に従って製造される。生成物はDCM/MeOH (97/3; v/v)混液で溶出するシリカゲルクロマトグラフにかけられる。

【0213】

(m) この化合物は、製造例 3.31で得られた化合物(ジアステレオマーの混合物)から出発して、実施例 3に記載の方法に従って製造される。生成物はDCM/EtOAc (50/50; v/v)混液で溶出するシリカゲルクロマトグラフにかけられ、(-)異性体が分離される。

【0214】

(n) この化合物は、製造例 3.33で得られた化合物から出発して、実施例 3に記載の方法に従って製造される。生成物はDCM/MeOH (95.5/4.5; v/v)混液で溶出するシリカゲルクロマトグラフにかけられる。

【0215】

(o) この化合物は、製造例 3.35で得られた化合物、異性体Bから出発して、実

実施例 3に記載の方法に従って製造される。

【0216】

(p) この化合物は、製造例 3.37で得られた化合物、異性体Bから出発して、実施例 3に記載の方法に従って製造される。生成物はDCM/EtOAc (97/3; v/v)混液で溶出するアルミナクロマトグラフにかけられる。

【0217】

(q) この化合物は、製造例 3.39で得られた化合物、異性体Bから出発して、実施例 3に記載の方法に従って製造される。生成物はDCMで溶出するシリカゲルクロマトグラフにかけられる。

【0218】

(r) この化合物は、製造例 3.40で得られた化合物から出発して、実施例 3に記載の方法に従って製造される。生成物はDCM、次いで、DCM/MeOH (99/1; v/v)混液で溶出するシリカゲルクロマトグラフにかけられる。

【0219】

(s) この化合物は、製造例 3.42で得られた化合物から出発して、実施例 3に記載の方法に従って製造される。生成物はDCM/MeOH (96/4; v/v)混液で溶出するシリカゲルクロマトグラフにかけられる。

【0220】

実施例 28

2-[[[(3R, 5S)-1-[5-クロロ-1-[(2,4-ジメトキシフェニル)スルホニル]-3-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-3-ピロリジニル]オキシ]酢酸tert-ブチル、左旋性異性体

(I): $R_1 = \text{Cl}$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{OCH}_3$; $R_4 = \text{H}$; $R_5 = \text{N}(\text{CH}_3)_2$; $R_6 = -\text{CH}_2\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$; $R_7 = 2-\text{OCH}_3$; $R_8 = \text{OCH}_3$

この化合物は、製造例 3.44で得られた化合物(異性体B) 2.9 g、60% 油中水素化ナトリウム0.233 g、DMF 15 mlおよび2,4-ジメトキシベンゼンスルホニルクロライド1.25 gから出発して、実施例 3に記載の方法に従って製造される。生成物をDCM/EtOAc (80/20; v/v)混液で溶出するシリカゲルクロマトグラフにかけ

。ヘキサンから結晶化後に期待された生成物39を得る。

$\alpha_D^{20} = -159^\circ$ ($c = 0.23$; クロロホルム)。

【0221】

実施例 29

2-[[[(3R, 5S)-1-[5-クロロ-1-[(2,4-ジメトキシフェニル)スルホニル]-3-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-3-ピロリジニル]オキシ]酢酸 0.55トリフルオロ酢酸塩、左旋性異性体

(I); TFA: $R_1 = Cl$; $R_2 = H$; $R_3 = OCH_3$; $R_4 = H$; $R_5 = N(CH_3)_2$; $R_6 = -CH_2COOH$; $R_7 = 2-OCH_3$; $R_8 = OCH_3$ 。

DCM 15 ml中の実施例 28で得られた化合物39およびTFA 15 mlの混合物をRTで3時間攪拌する。反応混合物を真空下に濃縮し、残渣をイソエーテル中に取り、生じた沈殿物をスピンドル取りし、期待された生成物2.2 gを得る。

$\alpha_D^{20} = -179^\circ$ ($c = 0.31$; クロロホルム)。

【0222】

実施例 30

(2S, 4R)-1-[5-クロロ-1-[(2,4-ジメトキシフェニル)スルホニル]-3-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-4-[2-[[2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)-1-メチルエチル]アミノ]-2-オキソエトキシ]-N,N-ジメチル-2-ピロリジンカルボキサミド、左旋性異性体

(I): $R_1 = Cl$; $R_2 = H$; $R_3 = OCH_3$; $R_4 = H$; $R_5 = N(CH_3)_2$; $R_6 = -CH_2CONHC(CH_3)_2(CH_2OH)_2$; $R_7 = 2-OCH_3$; $R_8 = OCH_3$ 。

DCM 20 ml中の実施例 29で得られた化合物0.5 g、2-アミノ-2-メチル-1,3-プロパンジオール0.085 g、BOP 0.290 gおよびトリエチルアミン0.187 gの混合物をRTで3時間攪拌する。反応混合物をDCMの添加により希釈し、有機相を水洗し、 Na_2CO_3 の飽和溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥して溶媒を真空下に留去する。残渣をDCM/MeOH (94/6; v/v)混液で溶出するシリカゲルクロマトグラフにかける。イソエーテルから結晶化後に期待された生成物0.31 gを得る; m.p. = 154 °C。

$\alpha_D^{20} = -142^\circ$ ($c = 0.19$; クロロホルム)。

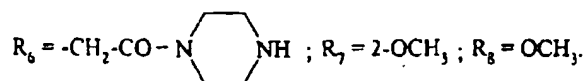
【0223】

実施例 31

(2S, 4R)-1-[5-クロロ-1-[(2,4-ジメトキシフェニル)スルホニル]-3-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-N,N-ジメチル-4-[2-オキソ-2-(1-ピペラジニル)エトキシ]-2-ピロリジンカルボキサミド ビス(トリフルオロ酢酸塩)、左旋性異性体

(I); 2TFA: $R_1 = \text{Cl}$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{OCH}_3$; $R_4 = \text{H}$; $R_5 = -\text{N}(\text{CH}_3)_2$;

【化27】



【0224】

A) DCM 20 ml中の実施例 29で得られた化合物0.7 g、1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン0.2 g、BOP 0.404 gおよびトリエチルアミン0.263 gの混合物をRTで2時間撹拌する。水を反応混合物に加え、生じた混合物をDCMで抽出し、有機相を Na_2CO_3 の飽和溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥して溶媒を真空下に留去する。残渣をDCM/MeOH (97/3; v/v)混液で溶出するシリカゲルクロマトグラフにかける。このようにして得られた生成物をヘキサン中に取り、生じた沈殿物をスピンドル取して0.7 gを得る。

B) DCM 10 ml中の工程Aで得られた化合物0.7 gおよびTFA 10 mlの混合物を3時間撹拌する。反応混合物を真空下に濃縮し、残渣をエーテル中に取り、生じた沈殿物をスピンドル取する。期待された生成物0.6 gを得る; m.p. = 166 °C。

$\alpha_D^{20} = -133^\circ$ (c = 0.27; クロロホルム)。

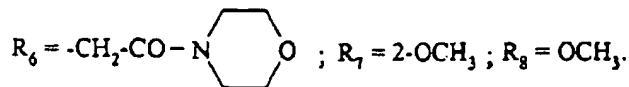
【0225】

実施例 32

(2S, 4R)-1-[(2,4-ジメトキシフェニル)スルホニル]-3-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-N,N-ジメチル-4-[2-オキソ-2-(4-モルホリニル)エトキシ]-2-ピロリジンカルボキサミド、左旋性異性体

(I): $R_1 = \text{Cl}$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{OCH}_3$; $R_4 = \text{H}$; $R_5 = -\text{N}(\text{CH}_3)_2$;

【化28】



【0226】

DCM 20 ml中の実施例 29で得られた化合物0.6 g、モルフォリン0.085 g、BOP 0.347 gおよびトリエチルアミン0.227 gの混合物をRTで2時間攪拌する。反応混合物をDCMで抽出し、有機相を水洗し、 Na_2SO_4 で乾燥して溶媒を真空下に留去する。残渣をDCM/MeOH (95/5; v/v)混液で溶出するシリカゲルクロマトグラフにかける。イソエーテルから結晶化後に期待された生成物0.53 gを得る; m.p. = 210 °C。

$\alpha_D^{20} = -153^\circ$ (c = 0.28; クロロホルム)。

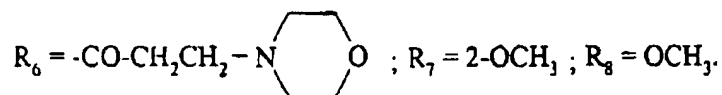
【0227】

実施例 33および34

3-(4-ホルホルニル)プロパン酸(3R,5S)-1-[5-クロロ-1-[(2,4-ジメトキシフェニル)スルホニル]-3-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-3-ピロリジニル、左旋性異性体および右旋性の異性体

(I): $R_1 = Cl$; $R_2 = H$; $R_3 = OCH_3$; $R_4 = H$; $R_5 = -N(CH_3)_2$;

【化29】



【0228】

これらの化合物は、実施例 3.45で得られた化合物3.1 g、DMF 20 ml、60% 油中水素化ナトリウム0.238 gおよび2,4-ジメトキシベンゼンスルホニルクロライド1.27 gから出発して、実施例 3に記載の方法に従って製造される。生成物をD

OM/MeOH (90/10; v/v) 混液で溶出するシリカゲルクロマトグラフにかける。2つのジアステレオマーが分離される：

— より低い極性：実施例 33の化合物、ヘキサン中での固化後に2.8 gが得られる

。

$\alpha_D^{20} = -154^\circ$ ($c = 0.3$; クロロホルム)。

— より高い極性：実施例 34の化合物、ヘキサン中での固化後に1.3 gが得られる

。

$\alpha_D^{20} = +127^\circ$ ($c = 0.29$; クロロホルム)。

【手続補正書】

【提出日】平成14年8月26日(2002.8.26)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

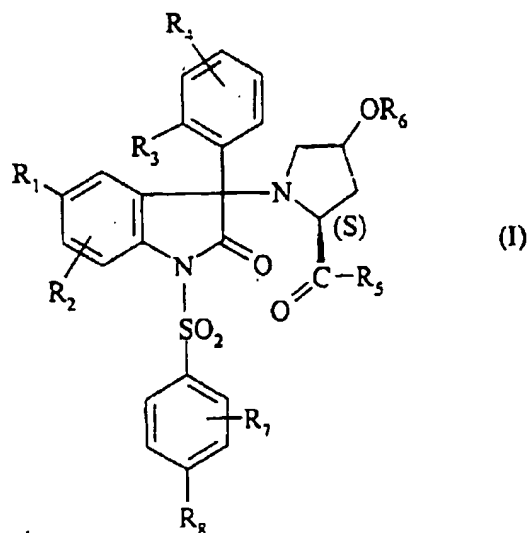
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式：

【化1】



【式中、

- R_1 はハロゲン原子； $(C_1 \sim C_4)$ アルキル； $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ；トリフルオロメチル基；トリフルオロメトキシ基を意味し；
- R_2 は水素原子；ハロゲン原子； $(C_1 \sim C_4)$ アルキル； $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ；トリフルオロメチル基を意味し；
- または R_2 はインドール-2-オン環の6位にあり、かつ R_1 および R_2 は一緒になって二価トリメチレン基を意味し；
- R_3 はハロゲン原子；ヒドロキシ； $(C_1 \sim C_4)$ アルキル； $(C_1 \sim C_4)$ アル

コキシ；トリフルオロメトキシ基を意味し；

－ R_4 は水素原子；ハロゲン原子； $(C_1 \sim C_2)$ アルキル； $(C_1 \sim C_2)$ アルコキシを意味し；

－ または R_4 はフェニルの3位にあり、かつ R_3 および R_4 は一緒になってメチレンジオキシ基を意味し；

－ R_5 はエチルアミノ基；ジメチルアミノ基；アゼチジン-1-イル基； $(C_1 \sim C_2)$ アルコキシを意味し；

－ R_6 は水素原子； $(C_1 \sim C_4)$ アルキル；基- $(CH_2)_n-CO-R_9$ ；基- $CO-(CH_2)_n-NR_{10}R_{11}$ を意味し；

－ R_7 は $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシを意味し；

－ R_8 は $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシを意味し；

－ R_9 はヒドロキシ； $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ；基- $NR_{12}R_{13}$ を意味し；

－ R_{10} および R_{11} は各々独立して $(C_1 \sim C_4)$ アルキルを意味し；

－ または R_{10} および R_{11} は、それらが結合している窒素原子と一緒に、アゼチジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、ピペリダー-1-イル、ピペラジン-1-イル、モルホリン-4-イルもしくはチオモルホリン-4-イルから選択されるヘテロ環式基を構成し；

－ R_{12} は水素もしくは $(C_1 \sim C_4)$ アルキルを意味し；

－ R_{13} は $(C_1 \sim C_4)$ アルキル； $-C(CH_3)_2CH_2OH$ 基； $-C(CH_3)(CH_2OH)_2$ 基； $-C(CH_2OH)_3$ 基を意味し；

－ または R_{12} および R_{13} は、それらが結合している窒素原子と一緒に、アゼチジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、ピペリダー-1-イル、ピペラジン-1-イル、モルホリン-4-イルもしくはチオモルホリン-4-イルから選択されるヘテロ環式基を構成し；

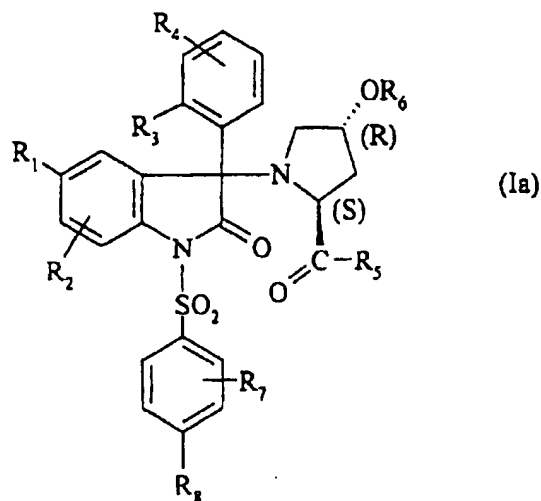
－ n は1または2である]

の化合物、その溶媒和物および／または水和物ならびに無機酸もしくは有機酸との可能な塩。

【請求項2】 光学的に純粋な異性体の形態の請求項1による化合物。

【請求項3】 式：

【化2】



【式中、置換基OR₆を有する炭素原子が(R)配置であり、インドール-2-オンの3位の炭素原子が(R)配置または(S)配置のいずれかである】の請求項2による化合物。

【請求項4】 左旋性異性体の形態である請求項3による化合物。

【請求項5】 式中、

- R₁が塩素原子、メチル基またはトリフルオロメトキシ基を意味し；
- R₂が水素原子を意味するか、またはインドール-2-オンの6位にあり、塩素原子、メチル基、メトキシ基もしくはトリフルオロメチル基を意味し；
- R₃が塩素原子、フッ素原子、メトキシ基またはエトキシ基を意味し；
- R₄が水素原子を意味するか、またはフェニルの3もしくは4位にあり、フッ素原子もしくはメトキシ基を意味し；
- またはR₄がフェニルの3位にあり、R₃と一緒に、メチレンジオキシ基を意味し；
- R₅がジメチルアミノ基またはメトキシ基を意味し；
- R₆が水素原子；メチル基；エチル基；tert-ブチルオキシカルボニルメチル基；カルボキシメチル基；[[2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)-1-メチルエチル]アミノ]カルボニルメチル基；(1-ピペラジニル)カ

ルボニルメチル基；（４－モルホリニル）カルボニルメチル基；３－（４－モルホリニル）プロパノイル基を意味し；

－ R_7 がフェニルの２位にあり、メトキシ基を意味し；

－ R_8 がメトキシ基を意味する；

式（I a）の請求項４による化合物、無機酸または有機酸との塩、ならびにその溶媒和物および／または水和物。

【請求項６】 －（２Ｓ，４Ｒ）－１－〔５－クロロ－１－〔（２，４－ジメトキシフェニル）スルホニル〕－３－（２－メトキシフェニル）－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インドール－３－イル〕－４－ヒドロキシ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－ピロリジンカルボキサミド、左旋性異性体；

－（２Ｓ，４Ｒ）－１－〔５－クロロ－１－〔（２，４－ジメトキシフェニル）スルホニル〕－３－（２－メトキシフェニル）－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インドール－３－イル〕－４－メトキシ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－ピロリジンカルボキサミド、左旋性異性体；

－（２Ｓ，４Ｒ）－１－〔５－クロロ－３－（２－クロロフェニル）－１－〔（２，４－ジメトキシフェニル）スルホニル〕－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インドール－３－イル〕－４－ヒドロキシ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－ピロリジンカルボキサミド、左旋性異性体；

－（２Ｓ，４Ｒ）－１－〔５－クロロ－３－（２－クロロフェニル）－１－〔（２，４－ジメトキシフェニル）スルホニル〕－６－メトキシ－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インドール－３－イル〕－４－メトキシ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－ピロリジンカルボキサミド、左旋性異性体；

－（２Ｓ，４Ｒ）－１－〔５－クロロ－１－〔（３，４－ジメトキシフェニル）スルホニル〕－３－（２－メトキシフェニル）－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インドール－３－イル〕－４－ヒドロキシ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－ピロリジンカルボキサミド、左旋性異性体；

－（２Ｓ，４Ｒ）－１－〔５－クロロ－３－（２－メトキシフェニル）－１－〔（３，４－ジメトキシフェニル）スルホニル〕－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インドール－３－イル〕－４－ヒドロキシ－２－ピロリジンカルボン

酸メチル、左旋性異性体；

— (2S, 4R) — 1 — [5 — メチル — 1 — [(2, 4 — ジメトキシフェニル) スルホニル] — 3 — (2 — メトキシフェニル) — 2 — オキソ — 2, 3 — ジヒドロ — 1H — インドール — 3 — イル] — 4 — ヒドロキシ — N, N — ジメチル — 2 — ピロリジンカルボキサミド、左旋性異性体；

— (2S, 4R) — 1 — [5 — クロロ — 1 — [(2, 4 — ジメトキシフェニル) スルホニル] — 3 — (2 — メトキシフェニル) — 2 — オキソ — 2, 3 — ジヒドロ — 1H — インドール — 3 — イル] — 2 — (アゼチジン — 1 — イルカルボニル) — 4 — ヒドロキシピロリジンカルボキサミド、左旋性異性体；

— (2S, 4R) — 1 — [5 — トリフルオロメトキシ — 1 — [(2, 4 — ジメトキシフェニル) スルホニル] — 3 — (2 — メトキシフェニル) — 2 — オキソ — 2, 3 — ジヒドロ — 1H — インドール — 3 — イル] — 4 — ヒドロキシ — N, N — ジメチル — 2 — ピロリジンカルボキサミド、左旋性異性体；

— (2S, 4R) — 1 — [5 — クロロ — 1 — [(2, 4 — ジメトキシフェニル) スルホニル] — 3 — (2 — メトキシフェニル) — 6 — メチル — 2 — オキソ — 2, 3 — ジヒドロ — 1H — インドール — 3 — イル] — 4 — ヒドロキシ — N, N — ジメチル — 2 — ピロリジンカルボキサミド、左旋性異性体；

— (2S, 4R) — 1 — [3 — (2 — クロロフェニル) — 1 — [(2, 4 — ジメトキシフェニル) スルホニル] — 5, 6 — ジメチル — 2 — オキソ — 2, 3 — ジヒドロ — 1H — インドール — 3 — イル] — 4 — ヒドロキシ — N, N — ジメチル — 2 — ピロリジンカルボキサミド、左旋性異性体；

— (2S, 4R) — 1 — [5 — クロロ — 1 — [(2, 4 — ジメトキシフェニル) スルホニル] — 3 — (2, 3 — ジメトキシフェニル) — 2 — オキソ — 2, 3 — ジヒドロ — 1H — インドール — 3 — イル] — 4 — メトキシ — N, N — ジメチル — 2 — ピロリジンカルボキサミド、左旋性異性体；

— (2S, 4R) — 1 — [5 — クロロ — 1 — [(2, 4 — ジメトキシフェニル) スルホニル] — 3 — (2 — メトキシフェニル) — 6 — トリフルオロメチル — 2 — オキソ — 2, 3 — ジヒドロ — 1H — インドール — 3 — イル] — 4 — メトキシ — N, N — ジメチル — 2 — ピロリジンカルボキサミド、左旋性異性体；

- (2 S, 4 R) - 1 - [6-クロロ-1-[(2, 4-ジメトキシフェニル)スルホニル] - 3 - (2-メトキシフェニル) - 5-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] - 4-メトキシ-N, N-ジメチル-2-ピロリジンカルボキサミド、左旋性異性体；
- (2 S, 4 R) - 1 - [5-クロロ-1-[(2, 4-ジメトキシフェニル)スルホニル] - 3 - (2-メトキシフェニル) - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] - 4-エトキシ-N, N-ジメチル-2-ピロリジンカルボキサミド、左旋性異性体；
- (2 S, 4 R) - 1 - [5-クロロ-1-[(2, 4-ジメトキシフェニル)スルホニル] - 3 - (2, 3-ジメトキシフェニル) - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-2-ピロリジンカルボキサミド、左旋性異性体；
- (2 S, 4 R) - 1 - [5, 6-ジクロロ-3-(2-クロロフェニル) - 1-[(2, 4-ジメトキシフェニル)スルホニル] - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-2-ピロリジンカルボキサミド、左旋性異性体；
- (2 S, 4 R) - 1 - [5-クロロ-1-[(2, 4-ジメトキシフェニル)スルホニル] - 3 - (2-メトキシフェニル) - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] - 4-メトキシ-2-ピロリジンカルボン酸メチル、左旋性異性体；
- (2 S, 4 R) - 1 - [5-クロロ-1-[(2, 4-ジメトキシフェニル)スルホニル] - 3 - (2-メトキシフェニル) - 6-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] - 4-メトキシ-2-ピロリジンカルボン酸メチル、左旋性異性体；
- (2 S, 4 R) - 1 - [5-クロロ-1-[(2, 4-ジメトキシフェニル)スルホニル] - 3 - (2-エトキシフェニル) - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-2-ピロリジンカルボキサミド、左旋性異性体；
- (2 S, 4 R) - 1 - [5-クロロ-1-[(2, 4-ジメトキシフェニル)

) スルホニル] - 3 - (2, 3-ジフルオロフェニル) - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-2-ピロリジンカルボキサミド、左旋性異性体；

- (2S, 4R) - 1 - [5-クロロ-1-[(2, 4-ジメトキシフェニル) スルホニル] - 3 - (2, 4-ジメトキシフェニル) - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-2-ピロリジンカルボキサミド、左旋性異性体；

- (2S, 4R) - 1 - [5-クロロ-1-[(2, 4-ジメトキシフェニル) スルホニル] - 3 - (1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル) - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-2-ピロリジンカルボキサミド、左旋性異性体；

- (2S, 4R) - 1 - [5, 6-ジクロロ-1-[(2, 4-ジメトキシフェニル) スルホニル] - 3 - (2-メトキシフェニル) - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-2-ピロリジンカルボキサミド、左旋性異性体；

- 2-[[(3R, 5S) - 1 - [5-クロロ-1-[(2, 4-ジメトキシフェニル) スルホニル] - 3 - (2-メトキシフェニル) - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 3-ピロリジニル] オキシ] 酢酸tert-ブチル、左旋性異性体；

- 2-[[(3R, 5S) - 1 - [5-クロロ-1-[(2, 4-ジメトキシフェニル) スルホニル] - 3 - (2-メトキシフェニル) - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 3-ピロリジニル] オキシ] 酢酸、左旋性異性体；

- (2S, 4R) - 1 - [5-クロロ-1-[(2, 4-ジメトキシフェニル) スルホニル] - 3 - (2-メトキシフェニル) - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] - 4 - [2-[[2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル) - 1-メチルエチル] アミノ] - 2-オキソエトキシ] - N, N-ジメチル-2-ピロリジンカルボキサミド、左旋性異性体；

- (2S, 4R) - 1 - [5-クロロ-1-[(2, 4-ジメトキシフェニル

) スルホニル] - 3 - (2-メトキシフェニル) - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] - N, N-ジメチル-4 - [2-オキソ-2 - (1-ピペラジニル) エトキシ] - 2-ピロリジンカルボキサミド、左旋性異性体；

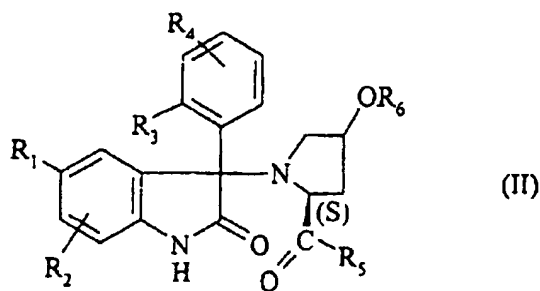
- (2S, 4R) - 1 - [[(2, 4-ジメトキシフェニル) スルホニル] - 3 - (2-メトキシフェニル) - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] - N, N-ジメチル-4 - [2-オキソ-2 - (4-モルホリニル) エトキシ] - 2-ピロリジンカルボキサミド、左旋性異性体；

- 3 - (4-モルホリニル) プロパン酸 (3R, 5S) - 1 - [5-クロロ-1 - [(2, 4-ジメトキシフェニル) スルホニル] - 3 - (2-メトキシフェニル) - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 3-ピロリジニル、左旋性異性体；

および無機酸または有機酸との可能な塩、ならびにその溶媒和物および／または水和物から選択される請求項5による化合物。

【請求項7】 式：

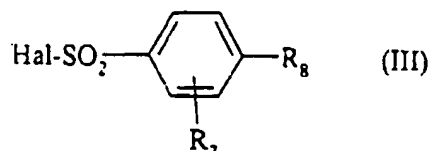
【化3】



【式中、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅およびR₆は請求項1において式(I)の化合物について定義したとおりである】

の化合物を、塩基存在下に、式：

【化4】



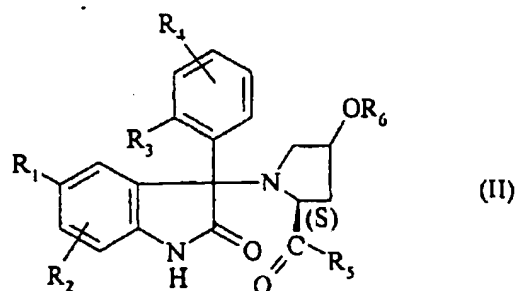
[式中、 R_7 および R_8 は請求項1において式(I)の化合物について定義したとおりであり、Halはハロゲン原子を意味する]

のハロゲン化物と反応させることを特徴とする

請求項1による式(I)の化合物、無機酸または有機酸との可能な塩ならびにその溶媒和物および／または水和物の製造法。

【請求項8】 光学的に純粋な異性体の形態またはジアステレオ異性体の混合物の形態の、式：

【化5】



[式中、

- R_1 はハロゲン原子； $(C_1 \sim C_4)$ アルキル； $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ；トリフルオロメチル基；トリフルオロメトキシ基を意味し；
- R_2 は水素原子；ハロゲン原子； $(C_1 \sim C_4)$ アルキル； $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ；トリフルオロメチル基を意味し；
- または R_2 はインドール-2-オン環の6位にあり、かつ R_1 および R_2 は一緒になって二価トリメチレン基を意味し；
- R_3 はハロゲン原子；ヒドロキシ； $(C_1 \sim C_4)$ アルキル； $(C_1 \sim C_2)$ アルコキシ；トリフルオロメトキシ基を意味し；
- R_4 は水素原子；ハロゲン原子； $(C_1 \sim C_2)$ アルキル； $(C_1 \sim C_2)$ アルコ

キシを意味し；

－ または R_4 はフェニルの3位にあり、かつ R_3 および R_4 は一緒になってメチレンジオキシ基を意味し；

－ R_5 はエチルアミノ基；ジメチルアミノ基；アゼチジン-1-イル基；($C_1 \sim C_4$) アルコキシを意味し；

－ R_6 は水素原子；($C_1 \sim C_4$) アルキル；基- $(CH_2)_n-CO-R_9$ ；基- $CO-(CH_2)_n-NR_{10}R_{11}$ を意味し；

－ R_9 はヒドロキシ；($C_1 \sim C_4$) アルコキシ；基- $NR_{12}R_{13}$ を意味し；

－ R_{10} および R_{11} は各々独立して($C_1 \sim C_4$) アルキルを意味し；

－ または R_{10} および R_{11} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、アゼチジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、ピペリダー-1-イル、ピペラジン-1-イル、モルホリン-4-イルもしくはチオモルホリン-4-イルから選択されるヘテロ環式基を構成し；

－ R_{12} は水素または($C_1 \sim C_4$) アルキルを意味し；

－ R_{13} は($C_1 \sim C_4$) アルキル；- $C(CH_3)_2CH_2OH$ 基；- $C(CH_3)(CH_2OH)_2$ 基；- $C(CH_2OH)_3$ 基を意味し；

－ または R_{12} および R_{13} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、アゼチジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、ピペリダー-1-イル、ピペラジン-1-イル、モルホリン-4-イルもしくはチオモルホリン-4-イルから選択されるヘテロ環式基を構成し；

－ n は1または2である]

の化合物および無機酸または有機酸との塩。

【請求項9】 有効成分として、請求項1～6のいずれかによる化合物、無機酸または有機酸との医薬的に許容される塩、ならびに医薬的に許容される溶媒和物および/または水和物からなる医薬組成物。

【請求項10】 アルギニン-バソプレシンおよび/もしくはその V_{1b} 受容体、またはその V_{1b} 受容体およびその V_{1a} 受容体の両方が関与する症状の治療に用いられる請求項9による医薬組成物。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/FR 01/00226

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D403/04 A61K31/404 A61P43/00 C07D405/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WD 95 18105 A (SANOFI) 6 July 1995 (1995-07-06) cited in the application claims	1,8-11
A	US 5 338 755 A (JEAN WAGNON ET AL.) 16 August 1994 (1994-08-16) column 21; table 4A	1,8-11

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified)

O document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principles or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 August 2001

Date of mailing of the international search report

22/08/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 5018 Patentkan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Van Bijlten, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/FR 01/00226

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9518105 A	06-07-1995	FR 2714378 A	30-06-1995
		EP 0687251 A	20-12-1995
		JP 8507092 T	30-07-1996
		US 5594023 A	14-01-1997
		US 5773612 A	30-06-1998
US 5338755 A	16-08-1994	FR 2665441 A	07-02-1992
		FR 2679903 A	05-02-1993
		US 5397801 A	14-03-1995
		US 5578633 A	26-11-1996
		AT 129236 T	15-11-1995
		AU 5047393 A	13-01-1994
		AU 645585 B	20-01-1994
		AU 8147891 A	06-02-1992
		CA 2048139 A	01-02-1992
		DE 69113911 D	23-11-1995
		DE 69113911 T	28-03-1996
		EP 0469984 A	05-02-1992
		ES 2080922 T	16-02-1996
		FI 913614 A, B,	01-02-1992
		HU 59669 A	29-06-1992
		HU 219351 B	28-03-2001
		IE 912696 A	12-02-1992
		IL 99012 A	23-07-1996
		IL 114934 A	04-08-1996
		JP 4234361 A	24-08-1992
		KR 211434 B	02-08-1999
		NO 175254 B	13-06-1994
		NZ 239182 A	26-07-1995
		NZ 248566 A	26-07-1995
		PT 98476 A, B	29-05-1992
		US 5481005 A	02-01-1996
		ZA 9106031 A	29-04-1992
		AT 163289 T	15-03-1998
		AU 691223 B	14-05-1998
		AU 1154195 A	04-05-1995
		AU 658664 B	27-04-1995
		AU 2475892 A	02-03-1993
		BR 9205336 A	16-11-1993
		CA 2093221 A, C	03-02-1993
		CA 2206776 A	03-02-1993
		CZ 9300682 A	19-01-1994
		DE 69224450 D	26-03-1998
		DE 69224450 T	30-07-1998
		DK 526348 T	23-11-1998
		EP 0526348 A	03-02-1993
		ES 2117038 T	01-08-1998
		FI 931476 A	01-04-1993
		FI 980175 A	27-01-1998
		MO 9303013 A	18-02-1993
		HK 1008741 A	14-05-1999
		HU 68927 A	28-08-1995
		HU 9500474 A	30-10-1995
		IL 102703 A	18-03-1997
		IL 117592 A	11-04-1999

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	識別記号	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 3/06		A 6 1 P 3/06	
3/08		3/08	
5/38		5/38	
5/50		5/50	
7/04		7/04	
9/00		9/00	
9/10	1 0 1	9/10	1 0 1
9/12		9/12	
11/06		11/06	
13/02		13/02	
15/04		15/04	
15/12		15/12	
17/06		17/06	
25/00		25/00	
25/02		25/02	
25/06		25/06	
25/16		25/16	
25/18		25/18	
25/22		25/22	
25/24		25/24	
25/28		25/28	
27/12		27/12	
29/00		29/00	
35/00		35/00	
37/06		37/06	
37/08		37/08	
43/00	1 0 5	43/00	1 0 5
	1 1 1		1 1 1
C 0 7 D 403/14		C 0 7 D 403/14	
405/06		405/06	

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW

(72)発明者 トネル, ベルナール

フランス、エフ-34570 ヴァルハウク、
ロティスメン ル ヴァロン エヌ* 3

(72)発明者 ワノン, ジャン

フランス、エフ-34070 モンベリエ、ル
ハミュー デュ ラ ラウツ、リュ デ
ギャラクシ、90

Fターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB02 CC06 CC81

DD03 DD06 EE01

4C086 AA01 AA03 BC13 GA02 GA07

MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA08

ZA12 ZA15 ZA18 ZA20 ZA26

ZA33 ZA36 ZA40 ZA41 ZA42

ZA45 ZA53 ZA59 ZA66 ZA70

ZA75 ZA81 ZA84 ZA85 ZA90

ZB11 ZC03 ZC08 ZC33 ZC35

ZC41